

**Beiträge zur Methodik der
Aminosäure-Synthese**

Karl Schmeidl



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Beiträge zur Methodik der Aminosäuresynthese

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Karl Schmeidl

aus

Mauern/Kr. Freising

Mai 1958

Berichterstatter: 1. Priv.-Doz. Dr. H. Behringer
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: **25. JUNI** 1958

Vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Priv.-Dozent Dr. H. Behringer

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom Juli 1955 bis Februar 1958 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer möchte ich für das mir erwiesene Wohlwollen, sowie das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse und die mir gegebenen wertvollen Ratschläge danken.

In gleicher Weise bin ich Herrn Prof. Dr. R. Huisgen für die meinem Studium entgegengebrachte Anteilnahme und die Förderung meiner Ausbildung zu Dank verpflichtet.

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
A. Versuche zur Synthese von β -(Dioxindolyl-3)-alanin	1
Beschreibung der Versuche	31
B. Über die Verwendung von 5-Brommethylen-hydantoin zur Aminosäure-Synthese	5
Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen	6
Beschreibung der Versuche	35
Umsetzung nach Friedel-Crafts	6
Beschreibung der Versuche	36
Umsetzung mit Triäthylamin	7
Beschreibung der Versuche	37
C. Über die hydrierend-hydrolytische Aufspaltung von 2-Thiohydanto- inen	8
Einleitung	8
Zur Darstellung von Alkyliden- und Aryliden-2-thiohydantoin . . .	9
Beschreibung der Versuche	39
Darstellung von α -N-Formylaminosäureamiden	11
Beschreibung der Versuche	42
Hydrolyse der formylierten Aminosäureamide zu den Aminosäuren .	20
Beschreibung der Versuche	48
Entschwefelung N-3-substituierter-2-Thiohydantoine	22
Beschreibung der Versuche	48
Umwandlung eines Peptides in das zugehörige Peptidamid	23
Beschreibung der Versuche	46
D. Versuche zur Darstellung von 5-Halogenmethylen-2-thiohydantoin .	24
Beschreibung der Versuche	52
E. Anwendungsgrenzen der Aminosäure-Synthese mit Hilfe vinyloger Säurehalogenide	25
Beschreibung der Versuche	52
Versuche zur Darstellung von β -(Guajazulenyl-3)-alanin	29
Beschreibung der Versuche	54

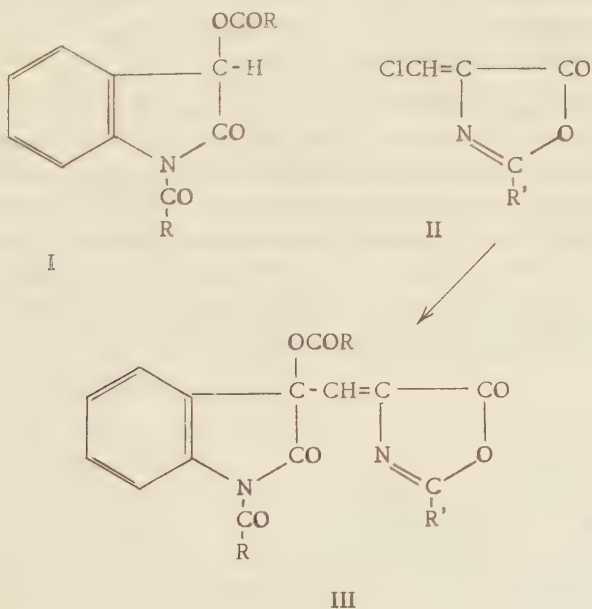
Einleitung

Versuchen von K. H. WAGNER (Lit. 1), eine Darstellung des β -(Dioxindolyl-3)-alanins sowohl nach konventionellen Verfahren zur Gewinnung von Aminosäuren wie auch mit Hilfe einer neuen einstufigen Azlaktone-Synthese zu bewerkstelligen, führten nicht zum Ziel. Eigenen Bemühungen, die u. a. Gegenstand vorliegender Arbeit sind, blieb ebenso der Erfolg versagt, gaben jedoch Anlass zu Versuchen, welche schliesslich zu methodisch neuen Verfahren der Aminosäure-Synthese führten.

A. Versuche zur Darstellung von β -(Dioxindolyl-3)-alanin

β -(Dioxindolyl-3)-alanin wurde bis vor kurzem als Zwischenstufe beim biologischen Abbau des Tryptophans vermutet. Es wurden bereits mehrere erfolglose Versuche zur Synthese dieser Aminosäure unternommen (Lit. 2).

K. H. WAGNER (Lit. 1) gelang es zwar durch Kondensation von O. N-Diacyldioxindolen (I, R = CH₃, C₆H₅) mit 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolone-5 (II, R' = C₆H₅) die Azlaktone III (R = CH₃, C₆H₅) herzustellen, welche schon das vollständige C, N, O-Gerüst dieser Aminosäure enthalten:



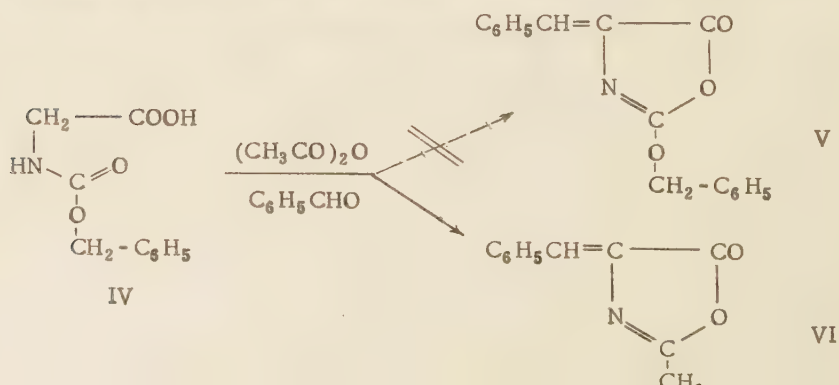
Jedoch scheiterte die weitere Umwandlung von III in die Aminosäure an der Empfindlichkeit dieser Azlaktone gegenüber Basen, wobei entweder Rückspaltung zum Diacyl-dioxindol und Derivaten des Hydroxymethylen-phenyloxazolons erfolgt, oder Übergang in Chinolin-Derivate beobachtet wird.

Die nachfolgend dargelegten Versuche waren nicht nur für die Synthese von β -(Dioxindolyl-3)-alanin von Interesse, sondern hatten darüber auch allgemeinere Bedeutung für eine Ausweitung der Aminosäure-Synthese-Methodik.

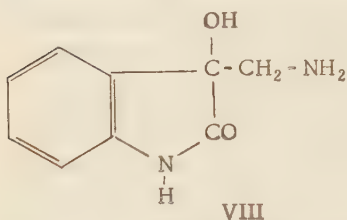
Um die Rückspaltung von III zu umgehen, war beabsichtigt ein Azlaktone herzustellen, welches zur weiteren Umformung keiner Alkalibehandlung bedarf. Für diesen Zweck schienen 4-Halogenmethylen-oxazolone-5 erfolgversprechend, welche einerseits statt des Phenylrestes in 2-Stellung Alkylreste tragen, da solche Oxazolone unter weit mildereren Bedingungen, z. B. schon mit Wasser, aufzuspalten sind. Andererseits hätte eine Substitution von Phenyl im Halogenmethylenphenyloxazolone durch einen Benzoxystoff (II, $R' = O-CH_2-C_6H_5$) den Vorteil geboten, nach dessen hydrogenolytischer Abspaltung als Toluol ein Ringsystem zu liefern, das ähnlich den „Leuchs'schen Körpern“ leicht Ringöffnung erleiden sollte. Dabei war nicht ausgeschlossen, wie die Erfahrung bei anderen derartigen Systemen lehrte, dass gleichzeitig die exocyclische Doppelbindung abhydriert wird und damit die Rückspaltung unterbunden ist.

Das zur Darstellung von II ($R' = O-CH_2-C_6H_5$) erforderliche 4-Äthoxymethylen-2-benzoxo-oxazolone-5 konnte nach mehrfach wiederholten Versuchen jedoch leider nicht erhalten werden.

Zur Prüfung der Frage, ob unter den angewandten Bedingungen N-Carbobenzoxo-glycin (IV) zur Bildung eines entsprechenden Oxazolons befähigt ist, wurde zuerst die Darstellung von 4-Benzyliden-2-benzoxo-oxazolone-5 (V) aus Benzaldehyd und N-Carbobenzoxo-glycin (IV) in Essigsäureanhydrid versucht. Die hierbei erhaltenen Reaktionsprodukte waren Acetursäure und 4-Benzyliden-2-methyl-oxazolone-5 (VI), was sich durch vorhergehende Umacylierung erklärt. Die zuerst aus dem Carbobenzoxo-glycin entstandene Acetursäure bildet nachfolgend mit Benzaldehyd das 4-Benzal-2-methyl-oxazolone-5 (VI).

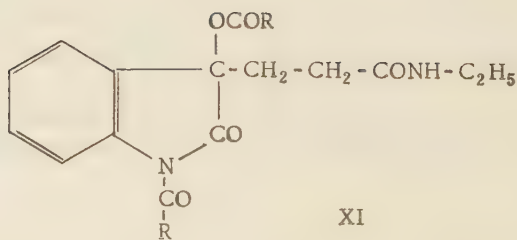
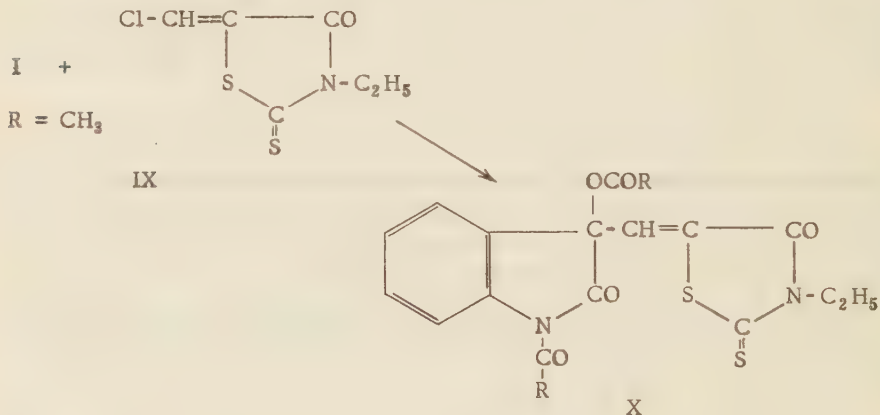


Nach diesen erfolglosen Bemühungen kam ich auf die Möglichkeit zurück, die Darstellung des β -(Dioxindolyl-3)-alanins über eine SÖRENSEN-SNYDER schen Aminosäure-Synthese zu erreichen. Das hierzu benötigte 3-Chlormethyl-dioxindol sollte aus dem von W. CONN u. H. LINDWALL (Lit. 4) hergestellten 3-Amino-



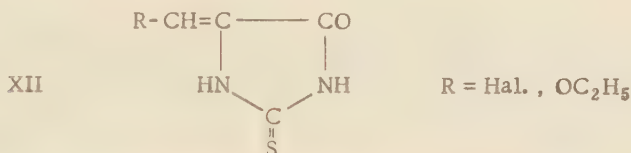
methyl-dioxindol (VIII) zu gewinnen sein. Trotz genauer Einhaltung der Arbeitsvorschrift dieser Autoren liess sich letzteres, auch in mehrfach wiederholten Ansätzen, nur in verschwindenden Mengen erhalten, so dass auch von hier aus kein präparativ gangbarer Weg möglich erschien.

Es wurde nunmehr ein Versuch unternommen mit dem von E. DILLINGER (Lit. 5) gewonnenen 5-Chlormethylen-N-äthylrhodanin (IX) das ungesättigte Rhodanin X darzustellen, welches nach den Erfahrungen von K. KOHL (Lit. 6) an Alkyliden- u. Aryliden-Rhodaninen mit Raney-Nickel zum N-Äthylamid der zugehörigen Propionsäure XI, also unter gleichzeitiger Absättigung der kritischen exocyclischen Doppelbindung führen sollte. Diese hätte gegebenenfalls in bekannter Weise in die Aminosäure umgewandelt werden können.



Unter Verwendung von Pyridin als Kondensationsmittel wurde die gewünschte Vorstufe X ($R = CH_3$) in guter Ausbeute erhalten. Seine Entschwefelung mit Raney-Nickel führte bis jetzt nicht zu einem definierten Produkt.

Eine Variation des vorgenannten Verfahrens ist unter Verwendung von 5-Halogen- bzw. 5-Äthoxy-methylen-2-thiohydantoin (XII) denkbar. Dieses letztere vinyloge Säurehalogenid ist zwar noch nicht bekannt, wohl aber wurde schon vor langer Zeit von S. GABRIEL (Lit. 7) das 2-O-Analoge Brommethylen-hydantoin beschrieben (XII, O statt S, $R = Br$)



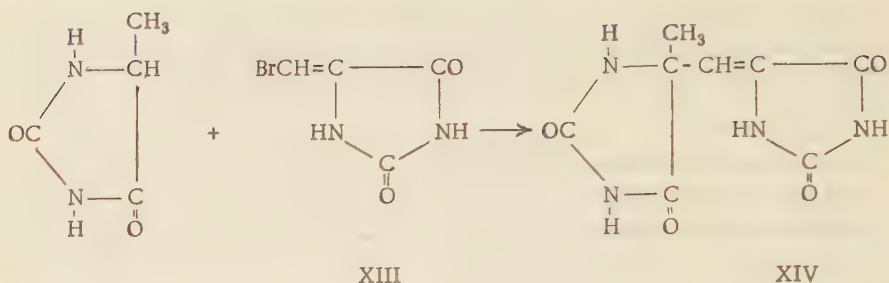
Bevor jedoch (D) Versuche zur Darstellung von XII unternommen wurden, untersuchte ich (B) die Eignung von Brommethylen-hydantoin zur Aminosäure-Synthese und (C) das Verhalten 5-substituierter 2-Thiohydantoine gegenüber Raney-Nickel.

Über die Synthese des β -(Dioxindolyl-3)-alanins und der zugehörigen Propionsäure auf gänzlich anderem Wege wurde inzwischen von P. L. JULIAN et. al. (1956) berichtet (Lit. 2).

B. Über die Verwendung von 5-Brommethylen-hydantoin zur Aminosäure-Synthese

Dieses vinyloge Säurebromid, das u. U. zur Synthese von Aminosäuren geeignet erscheint, hatte, wie erwähnt, schon S. GABRIEL (Lit. 7) in Händen. Im Zuge der Synthese von 5-Brommethylen-hydantoin (XIII) durch Einwirkung von Brom auf 5-Methyl-hydantoin stellte er beiläufig das Auftreten der Verbindung XIV fest und gab für den Reaktionsverlauf bereits die richtige Erklärung, ohne dieser Reaktion weitere Bedeutung beizumessen.

Die letztere Kondensation entspricht aber vollständig dem von mir verfolgten Ziel — in Analogie zu der von H. TAUL (Lit. 3) aufgefundenen, einstufigen Azlakton-Synthese — Aminosäuren durch unmittelbare Verknüpfung des im Brommethylen-hydantoin präformierten Alaninrestes mit einem kondensationsfähigen C-Atom über eine ebenso einstufige 5-Methylen-hydantoin-Synthese darzustellen.



Ich habe die Reaktionsfähigkeit von XIII gegenüber (1.) aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen metallorganischen Verbindungen, sowie (2.) gegenüber aromatischen Komponenten bei der Reaktion nach FRIEDEL-CRAFTS untersucht. Ferner prüfte ich (3.) die Möglichkeit Dihydroresorcin mit XIII zu kondensieren.

1. Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen.

Die Reaktion mit drei und mehr Äquivalenten *n*-Butylmagnesiumbromid, Indolylmagnesiumbromid und Lithium-phenyl verlief nicht in der gewünschten Richtung. In jedem Falle wurde der grösste Teil an XIII zurückgewonnen. Eine Erschwerung der Umsetzung darf wohl darin erblickt werden, dass sich beim Zutropfen der gelösten metallorganischen Verbindung jeweils ein unlöslicher Niederschlag ausschied, der auch unter Erwärmen nicht mehr in Lösung zu bringen war. Lediglich im Falle der Umsetzung mit überschüssigem Phenylmagnesiumbromid (3 Äquivalente) in Tetrahydrofuran war auch nach beendeter Zugabe der metallorganischen Verbindung die Lösung klar und die Aufarbeitung lieferte nach einstündigem Kochen unter Rückfluss neben Biphenyl in 5proz. Ausbeute eine Verbindung vom Fp. 275°, deren Analyse dem gewünschten Umsetzungsprodukt entsprach. Für das in der Literatur beschriebene Benzyliden-hydantoin wird ein Fp. von 220° angegeben (Lit. 21). Das von mir erhaltene Produkt erwies sich nach dem UV-Spektrum (s. Fig. 1) als ein geometrisches Isomeres zu dem durch Kondensation von Hydantoin mit Benzaldehyd erhaltenen. Die Ermittlung des Dipolmomentes in diesem Falle dürfte die eindeutige Zuordnung der Konfiguration gestatten.

2. Umsetzung nach FRIEDEL-CRAFTS

In sehr guter Ausbeute verliefen dagegen die Kondensationen mit den in nachfolgender Tabelle aufgeführten Phenolen und Phenoläthern:

Fig. 1 UV-Spektrum der Benzyliden-hydantoine in Dioxan

x--x--x- dargestellt aus Hydantoin und Benzaldehyd

o--o--o- dargestellt aus XIII und Phenylmagnesiumbromid

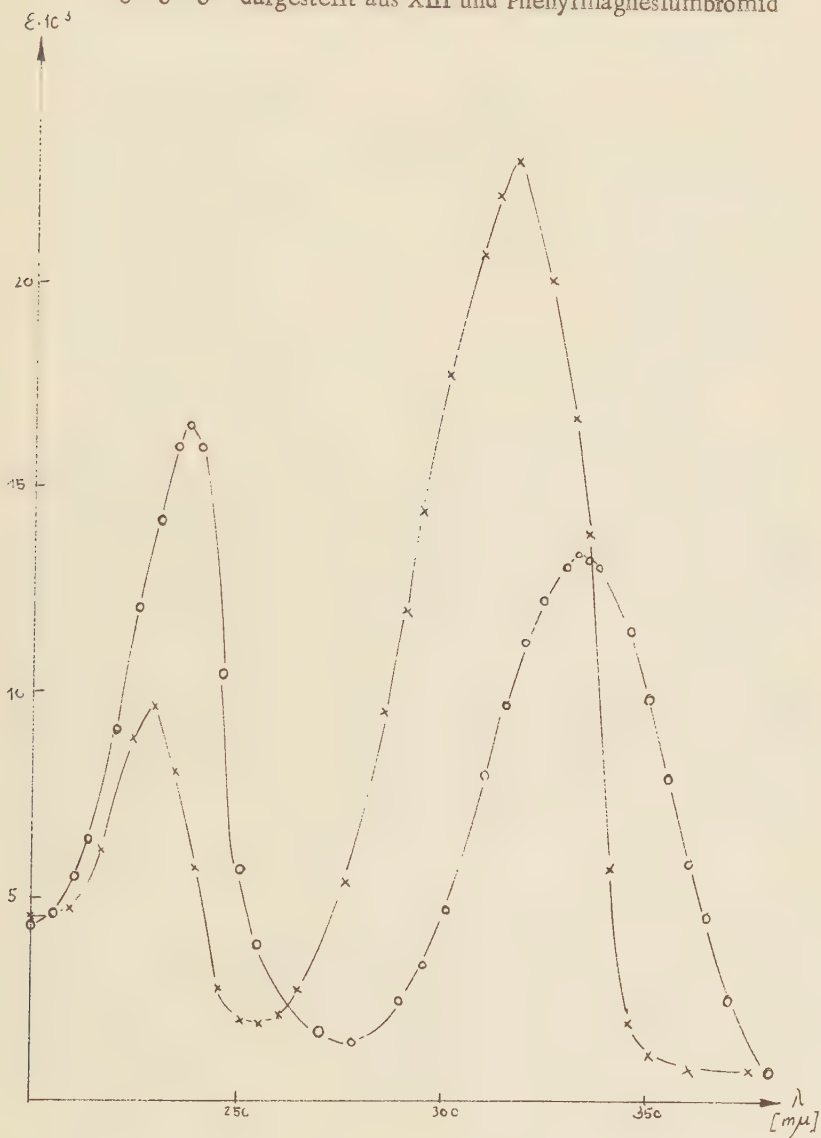
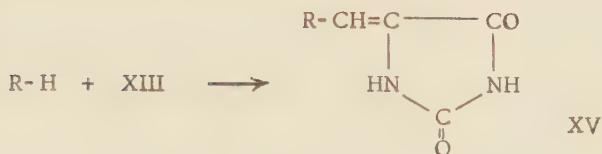


Tabelle 1



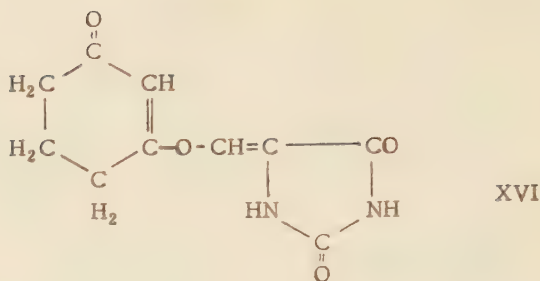
Arylidenhydantoin XV, R =	Ausbeute in % der Theorie	Fp.
p-Hydroxy-phenyl	93	319° (Zers.)
p-Methoxy-phenyl	81	252°
p-Äthoxy-phenyl	72	232°
2,4-Dihydroxy-phenyl	96	298° (Zers.)
2,4-Dimethoxy-phenyl	fast quant.	237°

Ferner habe ich versucht, Umsetzungen mit Benzol, N-Dimethyl-anilin, Brenzkatechin, Pyrogallol, Pyrogallol-trimethyläther, Hydrochinon und o-Fluoranisol zu erreichen. Auch unter Variation der Bedingungen gelang es mir nicht, eine Kondensation zu erzielen. XIII konnte in allen Fällen fast vollständig zurückgewonnen werden. Eine Erklärung für diese merkwürdigen Beobachtungen kann z. Zt. nicht gegeben werden.

Die Hydrierung von XV gelingt in Form der Alkalisalze nach ELKS et. al. (Lit. 27) mit Raney-Nickel unter Druck. Ergänzend hierzu habe ich festgestellt, dass sich die Doppelbindung in XV (R = Phenyl) beim Kochen in Tetrahydrofuran mit frischem Raney-Nickel ohne zusätzliche Wasserstoffzufuhr und Anwendung von Druck in guter Ausbeute absättigen lässt.

3. Umsetzung mit Triäthylamin.

Dihydroresorcin lieferte beim Umsatz mit XIII unter Verwendung von Triäthylamin den Enol-Äther XVI, was durch Bestimmung des Neutralisationsäquivalentes — Titration gegen Phenolphthalein ergab einen Laugenverbrauch von einem Äquivalent — sichergestellt wurde. Kondensation am C-Atom 2 des Dihydroresorcins liess sich also nicht erreichen.



Ferner versuchte ich XIII mit Pyrrol in Reaktion zu bringen. Es zeigte sich, dass man XIII aus Pyrrol ohne jegliche Reaktion umkristallisieren kann. Es sei bemerkt, dass 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazon-5 beim blossen Vereinigen mit Pyrrol heftig in der gewünschten Weise unter Chlorwasserstoffentbindung reagiert (Lit. 3).

C. Über die hydrierend-hydrolytische Ringaufspaltung von 2-Thiohydantoinen zu α -N-Formyl-aminosäureamiden

Einleitung

Die hydrolytische Öffnung des Hydantoin- und 2-Thio-hydantoin-Ringes bei gemässiger Alkali-Einwirkung führt bekanntlich nur bis zu den Hydantoin- bzw. Thiohydantoin-säuren. Die Verseifung zu den α -Aminosäuren hingegen erfordert langdauerndes Kochen mit einem grossen Überschuss an Bariumhydroxyd oder Alkali, oft bei erhöhter Temperatur, oder Behandeln mit konzentrierten Mineralsäuren bei 130-160°. In manchen Fällen ist eine derartige Aufspaltung zu den Aminosäuren ohne tiefergreifende Veränderung oder gar Zerstörung des Moleküls nicht durchführbar, so z. B. bei den 3-Phenyl-2-thiohydantoinen des Serins, Threonins, Arginins, Asparagins und Glutamins, sowie des Cystins und β -(Benzimidazolyl-2)- α -äthyl-(5-hydantoin) (Lit. 35). In jedem Fall aber geht unter dem Einfluss des Alkalis die optische Aktivität der Hydantoine bzw. Thiohydantoine, welche sich von aktiven Aminosäuren ableiten, verloren.

Die viel benutzte Aminosäure-Synthese, welche sich der Kondensation aromatischer und aliphatischer Aldehyde mit Thiohydantoin bzw. Hydantoin bedient, erfährt durch die schwierige Verseifbarkeit der aus den Kondensationsprodukten durch Hydrierung leicht erhältlichen Thiohydantoine und Hydantoine einen schwerwiegenden Nachteil. Die Überlegenheit der „Hydantoin-Methode“ gegenüber der ERLÉNMEYERschen Hippursäure-Synthese, welche sie wegen der schonenderen Kondensationsbedingungen besitzt, geht dadurch in vielen Fällen wieder verloren.

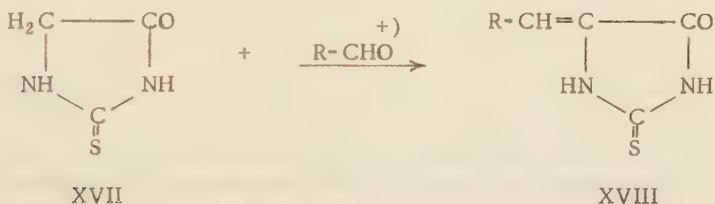
Es darf noch daran erinnert werden, dass es sich bei Benutzung des Hydantoin-Verfahrens zum Aufbau von Aminosäuren meist empfiehlt, wegen der grösseren Reaktionsfähigkeit und der durchwegs besseren Ausbeuten, zur Kondensation statt Hydantoin Thiohydantoin zu verwenden. Allerdings zieht man es dann vor die 5-Aryliden-thiohydantoin vor der Reduktion und Verseifung zuerst durch Entschwefeln (z. B. mit Chloressigsäure) in die entsprechenden 5-Aryliden-hydantoin zu verwandeln, da letztere leichter hydrolytisch aufgespalten werden.

Zur Darstellung von

5-Alkyliden- und 5-Aryliden-2 thiohydantoinen

Bevor ich auf die Entschwefelung der Thiohydantoin eingehe, sei gestattet, auf die Darstellung der in dieser Arbeit verwendeten 5-substituierten Thiohydantoin kurz einzugehen.

Zur Kondensation von Aldehyden mit 2-Thiohydantoin (XVII) wurden konventionelle Methoden angewandt (Lit. 10, 19).



Noch nicht beschrieben waren die Kondensationsprodukte der umstehenden Tabelle.

Das Kondensationsprodukt XIX wurde aus 2,5-Diäthoxy-dihydrofuran und XVII in Form des Dihydrats erhalten. Auch bei einem Molverhältnis von 1:1 der Ausgangskomponenten liess sich nur XIX isolieren.

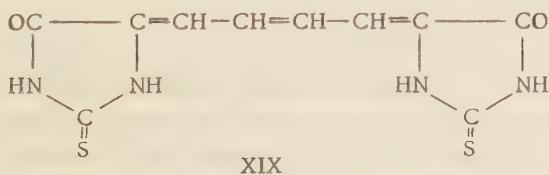


Tabelle 2

XVIII, R =	Ausbeute an XVIII in %	Fp.
$(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} -$	63	194°
p-Cl-C ₆ H ₄ -	75	274° (Zers.)
$ \begin{array}{c} \text{HC} \text{ --- } \text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{C} - \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{N} \\ \quad \text{H} \end{array} $	70	248° (Zers.)
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \text{ --- } \text{C} - \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{HC} \quad \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{C} \quad \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} $	68	320° (Zers.)
$-\text{CH}=\text{CH}- \text{ +)}$	62	175°

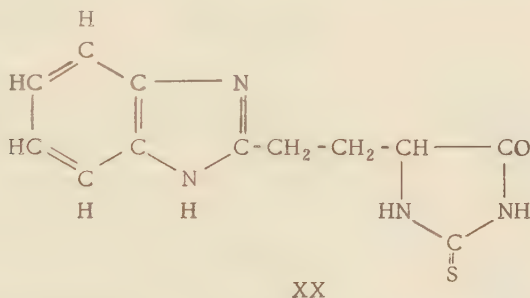
+) eingesetzt wurde statt des Maleindialdehyds 2,5-Diäthoxy-dihydro-furan.

Isobutyliden-2-thiohydantoin (XVIII, R = iso-Propyl) konnte in einer wesentlich höheren Ausbeute gewonnen werden, wenn – in Analogie zu Arbeiten von G. G. ALLAN et. al (Lit. 11), welche aliphatische Aldehyde mit Rhodaninen umsetzen – die Kondensation mit wässrigem Ammoniak/Ammoniumchlorid ausgeführt wurde.

W. HERZ u. K. DITTMER (Lit. 30) versuchten, XVII mit α -Pyrroladehyd umzusetzen. Es gelang ihnen nicht, das gewünschte Kondensationsprodukt zu fassen und die Autoren berichten lediglich, ohne experimentelle Angaben, vom Auftreten „unerwarteter Produkte“. Dennoch habe ich diese Kondensation in Angriff genommen und festgestellt, dass in Piperidin-Lösung das erwartete Pyrrolmethylen-thiohydantoin glatt entsteht.

Die Umsetzung von XVII mit γ -Bromcrotonaldehyd-diäthylacetal in Essigsäureanhydrid/Natriumacetat führte nicht zum geforderten ungesättigten Thiohydantoin. Als Reaktionsprodukt wurde nur 1-Acetyl-2-thiohydantoin isoliert. Hierzu ist zu bemerken, dass beim Erhitzen von XVII im Essigsäureanhydrid auf 100° nach Angaben von T. B. JOHNSON u. B. H. NICOLET (Lit. 19) keine Acylierung am Stickstoff eintritt. Führt man vorgenannte Reaktion beim Siedepunkt des Essigsäureanhydrids aus, so gelingt nach meinen Beobachtungen die Acetylierung zum 1-Acetyl-Derivat.

Die Kondensation von 2-Thiohydantoin-5-propionsäure mit o-Phenylen-diamin liefert β -Benzimidazolyl-äthyl-2-thiohydantoin-5 (XX), welches bislang noch nicht bekannt war.



Eine von mir verbesserte Vorschrift zur Darstellung von XVII, welche insbesondere grössere Substanzmengen herzustellen erlaubt, wurde im experimentellen Teil dieser Arbeit aufgenommen.

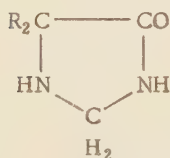
Darstellung von α -N-Formyl-aminosäureamiden

Angeregt durch die bekannten Arbeiten von R. MOZINGO (Lit. 12), nach welchen ein Ersatz von Schwefel durch Wasserstoff in organischen Schwefelverbindungen bei der Behandlung mit Raney-Nickel erfolgt, war der Gedanke verlockend, unter gleichartigen Bedingungen Entschwefelung von 2-Thiohydantoinen durchzuführen in der Erwartung zu einem Ringsystem zu gelangen, das unter milden Bedingungen Hydrolyse erleidet.

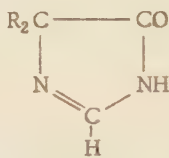
Wie die Durchsicht der Literatur nach Abschluss der Versuche vorliegender Arbeit ergab, haben W. B. WHALLEY et. al. (Lit. 13) im Rahmen einer Untersuchung über die „Reduktive Entschwefelung von Thiohydantoinen u. Thio-barbitursäuren mit Raney-Nickel“, welche 5,5-disubstituierte Thiohydantoin-

Derivate zum Gegenstand hatte, auch die Entschwefelung von 5-Phenyl- und 5-Methyl-thiohydantoin orientierend geprüft. „No tangible crystalline products could be isolated when 5-Phenyl- and 5-Methyl-thiohydantoin were treated with Raney-Nickel under a variety of experimental conditions“.

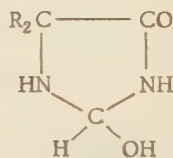
Gegenüber meinen Ergebnissen erweist sich der Verlauf der Entschwefelung der in 5-Stellung di-substituierten 2-Thiohydantoine als viel komplizierter. Wie bereits H. C. CARRINGTON (Lit. 14) im Jahre 1953 an zahlreichen Beispielen gefunden hat und von W. B. WHALLEY (Lit. 13) 1955 bestätigt wurde, entstehen neben den 5,5-Diaryl- und 5,5-Dialkyl-imidazolidonen-4 (XX) als Hauptprodukt auch die entsprechenden 4-Oxo-dihydro-glyoxaline (XXI) und 2-Hydroxy-imidazolidone-4 (XXII) in wechselnden Mengen.



XX



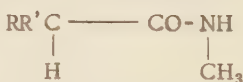
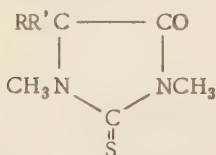
XXI



XXII

R = Alkyl, Aryl

Selbst eine Sprengung der C₅-N₁-Bindung des Thiohydantoin-Systems wurde beiläufig beobachtet (XXIII).



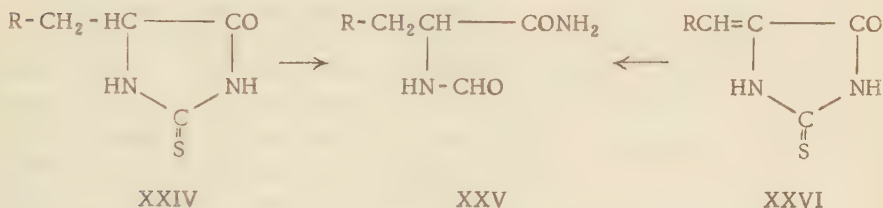
XXIII

R = CH₃
R' = C₆H₅

J. STANEK (Lit. 28) berichtet ferner, dass die Entschwefelung von 5,5-Diphenyl-2-thiohydantoin in Alkohol mit Raney-Nickel 5,5-Diphenyl-imidazolidon-4 (XXI, R = C₆H₅) liefert. Das gleiche Thiohydantoin habe ich meinen Bedingungen (s. u.) der Entschwefelung unterworfen und dabei als einheitliches Reaktionsprodukt 5,5-Diphenyl-imidazolidon-4 (XX, R = C₆H₅) in guter Ausbeute erhalten.

Man gewinnt den Eindruck, dass der uneinheitliche Verlauf der Reaktion nicht allein auf die Wirkung der zweifachen Substitution am C-Atom 5, sondern teilweise auf die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und die Aktivität des verwendeten Raney-Nickels zurückzuführen ist.

Ich habe nun gefunden, dass aus 5-Alkyl bzw. 5-Aralkyl-2-thiohydantoinen (XXIV) bei mehrstündigem Kochen mit frisch aus der Legierung hergestelltem Raney-Nickel in feuchtem Tetrahydrofuran, also bei neutraler Reaktion, α -N-Formyl-aminosäureamide (XXV) entstehen. Behandelt man 5-Alkyliden- oder 5-Aryliden-2-thiohydantoin (XXVI) ebenso, so wird gleichzeitig die exocyclische Doppelbindung hydriert, und man gelangt in einem Schritt zu den entsprechenden N-Formyl-aminosäureamiden (s. Tabelle 3 u. 4).



Tab. 3 Raney-Entschwefelung von 5-subst. 2-Thiohydantoinen (XXIV)

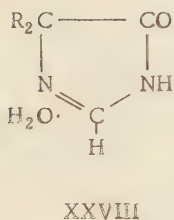
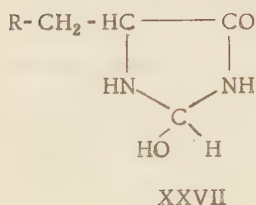
α -N-Formyl-aminosäureamid XXV aus XXIV, R =	Ausbeute in % d. Th.	DL-Aminosäure aus XXV
Wasserstoff	34	Alanin
Carboisopropoxy-methyl	43	Glutaminsäure
Phenyl	64	Phenylalanin
p-Hydroxy-phenyl	61	Tyrosin
Benzimidazolyl-2-äthyl	-	γ -(Benzimidazolyl-2) α -aminobuttersäure

Tab. 4 Raney-Entschwefelung von subst.
5-Methylen-2-thiohydantoinen (XXVI)

α -N-Formyl-aminosäureamid XXV aus XXVI	Ausbeute in % d. Th.	DL-Aminosäure aus XXV
Isopropyl	44	Leucin
Phenyl	60	Phenylalanin
p-Methoxy-phenyl	67	p-Methoxyphenylalanin
3,4-Methylenedioxy-phenyl	56	3,4-Methylenedioxy- phenylalanin
p-Chlor-phenyl	15	p-Chlorphenylalanin
β -Indolyl	50	Tryptophan
α -Pyrrol	21	Pyrrolalanin
4-Carbonamid-4-formylamino- n-butyl	26	Diamino-korksäure

Im Gegensatz hierzu war W. B. WHALLEY, wie erwähnt, nicht in der Lage bei der Raney-Entschwefelung am Beispiel des 5-Methyl-thiohydantoin (XXIV, R = H) ein definiertes Produkt zu isolieren.

Neben der Konstitution XXV kann für das Entschwefelungsprodukt auch eine cyclische Struktur XXVII diskutiert werden. H. C. CARRINGTON et. al (Lit. 14)



sieht letztere für seine aus 5,5-dialkyl- bzw. diaryl-substituierten Thiohydantoinen hervorgegangenen Entschwefelungsprodukte als zutreffend an und zieht eine offene Strukturformel überhaupt nicht in Betracht. Vielmehr besteht für ihn das Problem darin, zwischen der Ringformel XXVII und einer Formulierung als Imidazolinon-4 mit 1 Mol Kristallwasser (XXVIII) zu unterscheiden. Nach seinen IR-spektroskopischen Befunden tritt die bei solchen kristallwasserhaltigen Verbindungen zu beobachtende Absorption bei $3500\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$ nicht auf. WHALLEY (Lit. 13) zieht dagegen bei der von ihm untersuchten 5,5-Dimethyl-Verbindung (XXII, R = CH₃) neben der cyclischen Formel XXVII die damit isomere Struktur XXV nur in Erwägung, ohne sich jedoch für eine der beiden Konstitutionsformeln zu entscheiden.

Aus einer Abschätzung der Energieunterschiede für die von mir erhaltenen Entschwefelungsprodukte monosubstituierter Thiohydantoin bzw. der entsprechenden Methylverbindungen lässt sich ohne Zweifel schliessen, dass die offene Struktur XXV gegenüber XXVII stabiler ist [†]).

[†]) Legt man für die Carbonamid-Gruppierung eine Mesomerie-Energie von 16 kcal/Mol zugrunde, so ergibt sich für XXV eine Resonanzstabilisierung von $2 \cdot 16 = 32$ kcal/Mol. Beim Übergang von XXV in XXVII wird eine C=O-Doppelbindung aufgehoben und eine N-H-Bindung gelöst, dafür eine N-C und O-H-Bindung neu geknüpft. Die Differenz der entsprechenden „Bindungsbeiträge“ (entnommen aus G. W. WHELAND, Resonance in Organic Chemistry, 1956, S. 88/89 u. 99; vgl. F. KLAGES Ber. 82, 358) beträgt ca 6.5 kcal, so dass sich für XXV eine Stabilisierung von $+32 + 6.5 - 16 = +21.5$ kcal gegenüber XXVII ergibt.

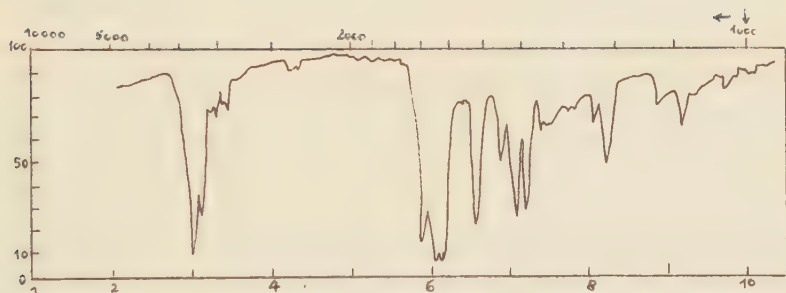


Fig. 2 IR-Spektrum des α -N-Formyl-phenylalaninamids

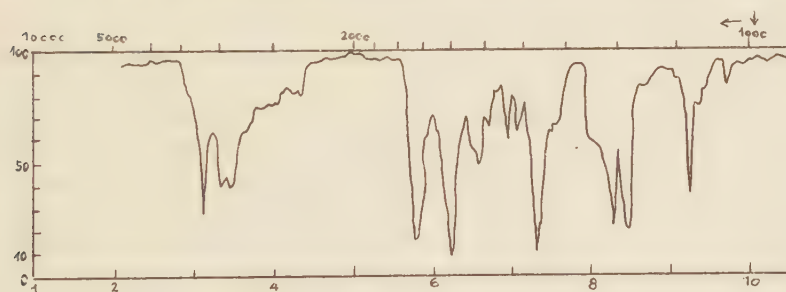


Fig. 3 IR-Spektrum des N-Formyl-phenylalanins

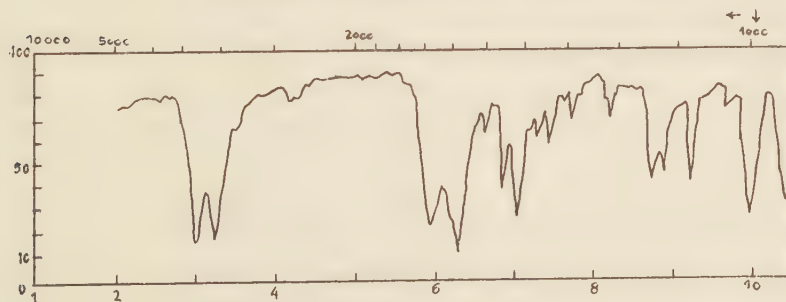
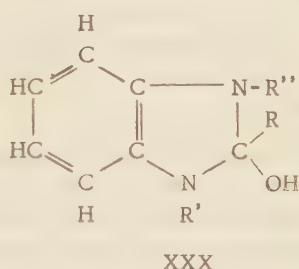
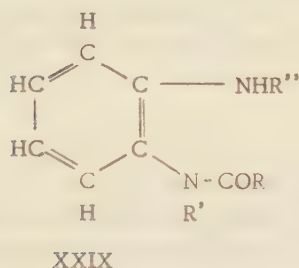


Fig. 4 IR-Spektrum des Phenylalaninamids

Ein ziemlich ähnlich gelagerter Fall wurde von J. B. WRIGHT (Lit. 15) in der Benzimidazolin-Reihe bearbeitet. Hier galt es zwischen der Amid-Form XXIX und der „Pseudobasen“-Struktur XXX zu entscheiden.



Neben einem chemischen Beweis für XXIX konnte SMITH et. al. (Lit. 16) das Auftreten einer Amid-Bindung im Infrarot feststellen, wodurch Struktur XXIX als gesichert angesehen werden darf.

Ein Vergleich der Infrarot-Spektren meines Entschwefelungsproduktes aus 5-Benzyl-2-thiohydantoin mit N-Formyl-phenylalanin (s. Fig. 2 und 3) einerseits und Phenylalaninamid (s. Fig. 4) andererseits spricht jedoch eindeutig für die offene, gegenüber XXVII ($R = C_6H_5$) stabilere Konstitution XXV ($R = C_6H_5$). Dies lässt sich sowohl aus der Struktur des Carbonylgebiets (die Schwingung bei 1700 cm^{-1} ist der Formylgruppe zuzuordnen), wie aus dem normalen Erscheinen der Amid-II-Bande bei 1510 cm^{-1} , welche für ein offenkettiges Säureamid-Derivat charakteristisch ist, folgern. Ferner beweisen die zusammen auftretenden Schwingungen bei 3200 cm^{-1} und 3350 cm^{-1} das Vorhandensein einer NH_2 -Gruppe. Vergleiche hierzu nachfolgende Infrarot-Spektren (aufgenommen in KBr).

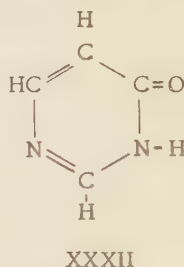
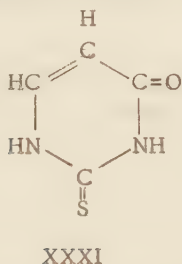
In diesem Zusammenhang darf noch auf die leichte Verseifbarkeit der Formylaminosäureamide zu den zugehörigen Aminosäuren hingewiesen werden (vgl. umseifg.). Demgegenüber erfordert die Verseifung der Imidazolinone-4 (XXI, $R = C_6H_5$ und statt $N-H$ $N-CH_3$) mehrstündiges Kochen mit 33proz. Kalilauge, wobei die substituierte Carbonamid-Gruppierung verseift wird und der N-Formyl-Rest erhalten bleibt.

Für den Reaktionsverlauf der reduktiven Entschwefelung nehmen H. HAUPT-MANN u. B. WLADISLAW (Lit. 17) einen radikalischen Mechanismus an. Als Primärschritt fordern sie eine Chemisorption des Schwefels am Nickel, wobei die freien Elektronenpaare des Schwefels mit dem Nickel in Beziehung treten. Dadurch kommt es zu einer Schwächung der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung,

die zur homolytischen Abtrennung des Schwefels führt. Die Gegenwart von adsorbiertem Wasserstoff bewirkt die Absättigung des Radikals unter Ausbildung einer Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung.

Es liegt durchaus nahe, die hier in Rede stehende Entschwefelungsreaktion als über die Stufe der Imidazolinone-4 verlaufend anzusehen, welche dann in den feuchten Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, der Hydrolyse unterliegen.

Die von mir durchgeführte Entschwefelung von 2-Thio-6-oxypyrimidin (XXXI) mit Raney-Nickel liefert neben den Ergebnissen von CARRINGTON u. WHALLEY, wie oben erwähnt, ein weiteres Kriterium. In Analogie zu den Thiohydantoinen hätte man im Falle des Thiouracils (XXXI), das ähnliche Strukturelemente aufweist, ein formyliertes β -Alaninamid erwarten können. Statt dessen wurde unter vergleichbaren Bedingungen in nahezu quantitativer Ausbeute das 4-Oxo-dihydropyrimidin (XXXII) isoliert.

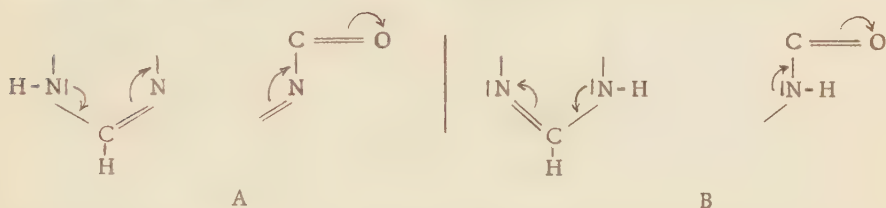


Die Ausbildung des aromatischen Zustandes beim Übergang des Thiouracils in das 4-Oxypyrimidin dürfte hier die hydrolytische Ringöffnung unterbinden.

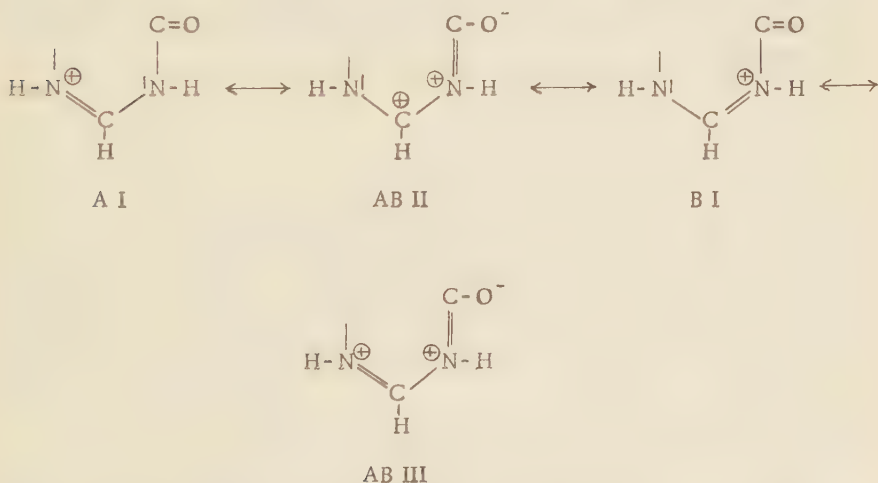
Das Bindungssystem der Imidazolinone-4 entspricht einer Amid- und Amidin-Gruppierung mit gemeinsamen Stickstoffatom. Bei Erörterung des Verlaufs der hydrolytischen Spaltung, die zu einem stabilen, zwei getrennte Carbonamid-Gruppen enthaltenden Formamino-Aminosäureamid-System führt, hat man eine Tautomerie $A \rightleftharpoons B$ in Betracht zu ziehen:



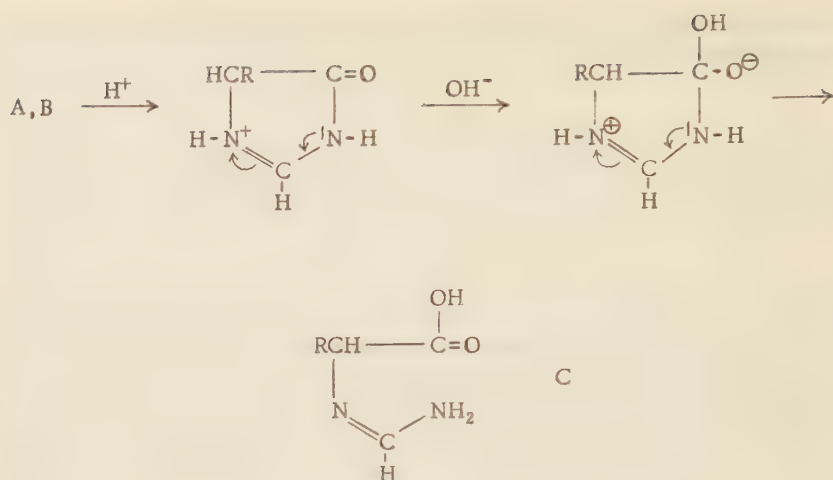
Es erhebt sich die Frage, ob ein solches N-3-acyliertes Amidin noch merkliche Basizität besitzt.



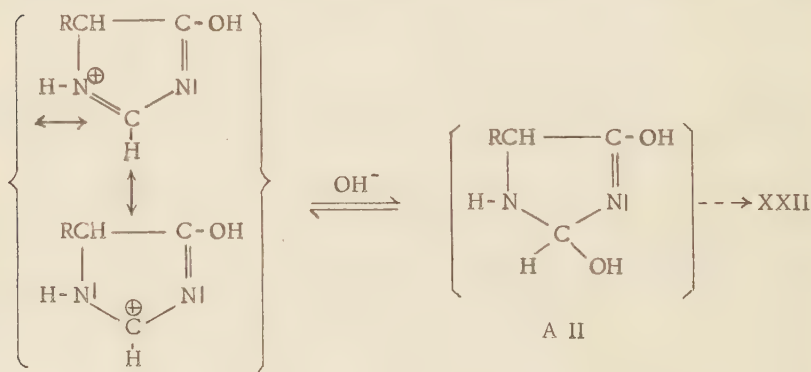
Wie die Formeln zeigen, kann die zu polaren Strukturen führende Elektronenverteilung bei A in gleicher Richtung erfolgen, in B ist sie entgegengesetzt gestaltet. Eine Protonen-Addition an den Amid-Sauerstoff von A berührt die Mesomerie des Gesamtelektronensystems nicht, bei B wird die des Amidin-Systems zweifelsohne verschlechtert. Anlagerung des Protons an die Stickstoff-Atome führt bei A und B zu identischen Kationen, wobei die Amidin-Mesomerie nur auf Kosten der Amid-Mesomerie aufrecht erhalten werden kann, da AB II und AB III wegen ungünstiger Ladungsverteilung entfallen.



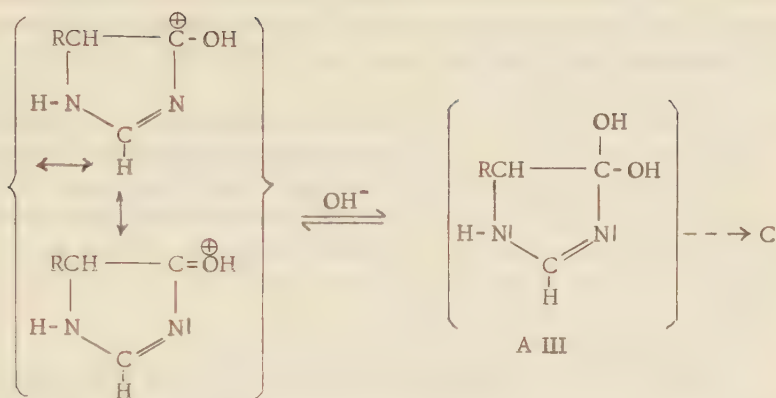
Wäre deshalb ein derartiges Kation bei der Verseifung der Imidazolinone-4 beteiligt, so würde man wegen des Ketoncharakters des Carbonyls der Carbonamid-Gruppe eher eine Aufspaltung des Ringes N-3 und C-4 als zwischen C-2 und N-3 erwarten dürfen. Im letzteren Falle wäre ja die volle Amidin-Mesomerie aufzuheben:



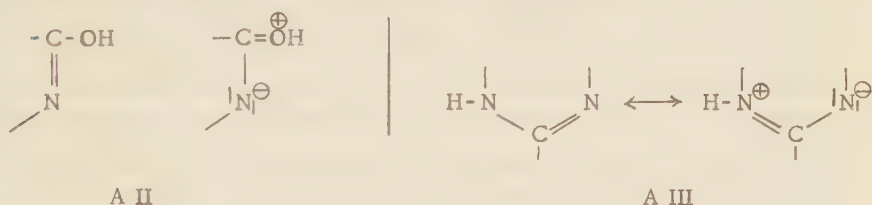
Wenn das Imidazolinon-Ringsystem überhaupt noch basische Eigenschaften besitzt, so bleibt nur die andere Möglichkeit, dass das Kation des Tautomeren A mit dem Proton am Sauerstoff durch Aufnahme eines Hydroxyl-Ions eine „Pseudo-base“ bildet, welche eventuell als Modell der Übergangszustände angesehen werden kann:



oder



Steht man von den Substituenten-Effekten am C-2 und C-4 ab, so unterscheiden sich beide Übergangszustände A II und A III lediglich durch die Art der an sich äquivalenten mesomeriefähigen restlichen Bindungssysteme:

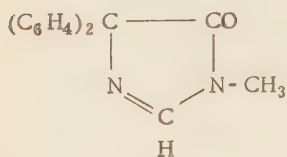


Es ist m. E. nicht angängig nach dem Ergebnis dieser Betrachtung eine Begründung für die besonders leichte Aufspaltung der als Zwischenstufe vermuteten Imidazolinone-4 über A II zu den beobachteten Endprodukten zu sehen. Vielmehr hat es den Anschein, als ob die Substituenten an C-2 und C-4 dafür entscheidende Bedeutung haben, insbesondere der Substituent H (Formyl-Derivat!) am C-2-Kohlenstoffatom.

Wenn also das Imidazolinon-4 überhaupt noch basische Eigenschaften hat, so ist eine Hydrolyse der Bindung C-2-N-3 „aus dem Kation heraus“ sicher bevorzugt und die Protonen-Addition erfolgt am Sauerstoff des Tautomeren A.

Übereinstimmend mit dieser Annahme ist es erklärlich, weshalb H. C. CARRINGTON et. al. (Lit. 14) bei der Entschwefelung von N-3-substituierten 5,5-Diphenyl-thiohydantoinen in keinem Falle Entschwefelungsprodukte erhielt, deren Bruttoformel mit 2-Hydroxy-Derivaten bzw. formylierten Aminosäure-amiden übereinstimmen. Im Falle der Entschwefelung von 5,5-Diphenyl-

2-thio-3-methyl-hydantoin wurde von den genannten Autoren XXXIII erhalten. Die Struktur XXXIII entspricht der oben (S. 16) mit B bezeichneten tautomeren Form, welche zur Ausbildung der „Pseudobase“ A II nicht befähigt ist.



XXXIII

An die oben erwähnte (S. 15) schwierige Verseifbarkeit von XXXIII, mit einer wahrscheinlichen Sprengung C-4-N-3-Bindung als Primärschritt zu N-Formyl-diphenyllessigsäure darf hier noch erinnert werden.

Hydrolyse der α -N-Formylaminosäureamide zu den Aminosäuren

Im Gegensatz zu den bereits berührten groben Hydrolysebedingungen bei den gebräuchlichen Methoden zur Darstellung von Aminosäuren über die Hydantoin, was zum Teil auch für die Verfahren über die N-Benzoyl-aminosäure bzw. nach der Rhodanin- und Cyanessigester-Methode gilt, bedarf es beim Entschwefelungsverfahren lediglich der Hydrolyse des formylierten Aminosäureamids, welche überraschend leicht unter milden Bedingungen erfolgt. Als grosser Vorteil des neuen Verfahrens darf neben der im neutralen Medium erfolgenden Ringaufsprengung nun auch die nachfolgende leichte Verseifbarkeit gewertet werden.

Die Hydrolyse zu den freien Aminosäuren lässt sich z. B. schon mit verdünnten Säuren oder mit verdünntem Alkali (hier beim Erwärmen auf 40°) erzielen. In der Tabelle Seite 13 sind die erhaltenen DL-Aminosäuren verzeichnet. Im einzelnen darf noch folgendes dazu ausgeführt werden.

Der papierchromatographische Vergleich von α, α' -Diamino-korksäure mit einem authentischen Präparat (hergestellt über die α, α' -Dibrom-korksäure) zeigt, dass das Verhältnis von Meso- und Racem-Form der beiden Präparate etwas unterschiedlich sein muss: die länglichen Flecken des Chromatogramms haben geringfügig verschiedene R_f -Werte, überlappen sich aber in ihrem oberen bzw. unteren Teil.

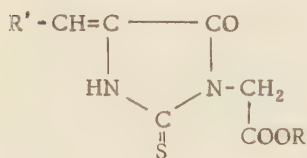
Versuche von P. MAMALIS et. al (Lit. 29), welche über das entsprechende Hydantoin die Synthese der γ -(Benzimidazolyl-2)- α -aminobuttersäure zum Ziele hatten, scheiterten an der Aufsprengung des Hydantoin-Ringes. Nach dem Entschwefelungsverfahren ist es mir hingegen gelungen über das Thioanaloge die gewünschte Aminosäure mit einer von K. KOHL (Lit. 6) auf anderem Weg hergestellten Probe als Vergleich papierchromatographisch zu identifizieren.

Bei längerem Erwärmen entbindet diese Verbindung bereits in heissem Wasser Ammoniak, etwas schneller mit $n/10$ Natronlauge. Positive Ninhydrin-Reaktion zeigte das Hydrolysat, welches durch Eindampfen mit $2n$ Natronlauge auf dem Dampfbad erhalten wurde ⁺⁾ . Das Hydrolysenprodukt war papierchromatographisch einheitlich ($R_f = 0.68$). In Anbetracht der geringen Substanzmenge, die zur Verfügung stand, habe ich es unterlassen die freie Aminosäure analysenrein darzustellen. Jedoch gelang mir die Umsetzung mit Phenylisocyanat zum N-Phenyl-harnstoff-Derivat des β -(Pyrrol-2)-alanins in guter Ausbeute. Abgesehen von einem etwas höheren Schmelzpunkt konnte ich damit das Ergebnis von W. HERZ et. al (Lit. 31) bestätigen.

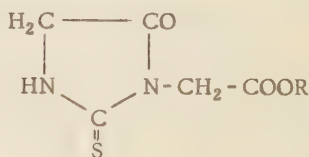
Entschwefelung von N-3-substituierten Thiohydantoinen

Nach den bisherigen Ergebnissen des Thiohydantoin-Entschwefelungsverfahrens war die Möglichkeit einer Synthese von Dipeptiden aus geeigneten N-3-substituierten Thiohydantoinen in Erwägung zu ziehen.

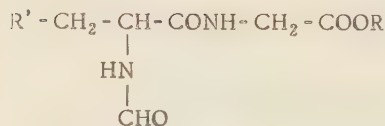
Die hiefür in Frage kommenden Thiohydantoin-XXXV ($R = H$), z. B. mit einem Carboxy-methylrest am N-3-Atom, sind nach S. KODAMA (Lit. 24) aus Aminosäureestern und Schwefelkohlenstoff über die zugehörigen Thioharnstoffe zugänglich. Nach Entschwefelung mit Raney-Nickel sollte das N-Formyl-dipeptid XXXVII entstehen. Kondensation von XXXV mit Aldehyden zu XXXVI, wie sie T. B. JOHNSON u. A. G. RENFREW (Lit. 25) beschreiben, liesse die Gewinnung eines Dipeptides XXXVIII zu, deren amino-endständige Komponente dann erst durch den Aldehyd bestimmt ist.



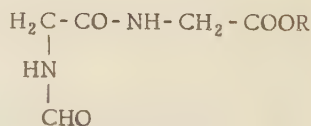
XXXVI



XXXV



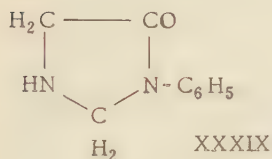
XXXVIII



XXXVII

⁺⁾ Bedingungen der Ninhydrinreaktion, vgl. B. FLASCHENTRÄGER, Physiologische Chemie, Springer Verlag 1951.

Als Modell für Verbindung XXXV entschweifelte ich zunächst 3-Phenyl-2-thiohydantoin, erhielt aber dabei 3-Phenyl-imidazolidon-4 (XXXIX).



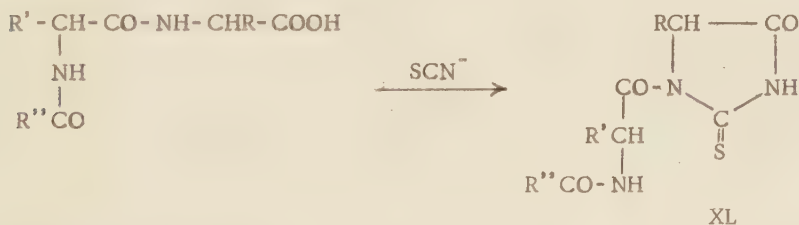
Da sich die freien Carbonsäuren von XXXV und XXXVI als unbrauchbar für die Raney-Nickel-Entschwefelung erwiesen – es entstehen Nickel-salze, die bei der Aufarbeitung stören – habe ich sie in die noch unbekannten Ester übergeführt. Während bei der Entschwefelung von

XXXV ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) die Gewinnung eines definierten Produktes nicht gelang, liess sich aus XXXVI ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) durch Hochvakuumdestillation als einheitliche Fraktion in geringer Menge ein Öl fassen, das sich nach Analyse als N-frei erwies.

Diese Ergebnisse entsprechen meinen Erwartungen, da eine Hydrolyse der Bindung C-2-N-3 „aus dem Kation heraus“ (vgl. S. 19) nicht möglich erscheint.

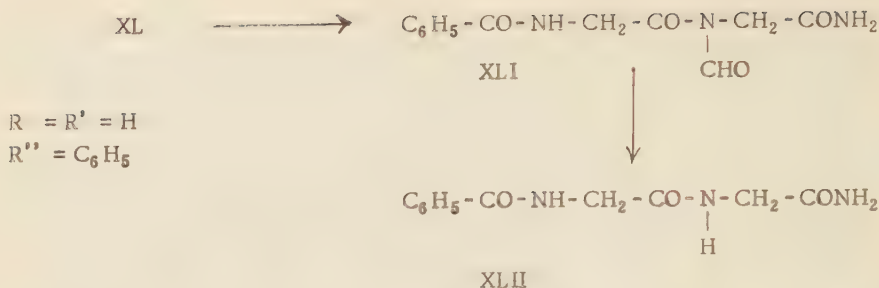
Umwandlung eines Peptides in das zugehörige Peptidamid

Die Überführung der endständigen Aminosäure-Gruppierung eines Peptides in das am N-1-substituierte Thiohydantoin gelingt nach P. SCHLACK u. W. KUMPF (Lit. 18):



Als Modell für XL habe ich zunächst das Verhalten von 1-Benzoyl-2-thiohydantoin gegenüber Raney-Nickel geprüft und erwartungsgemäss als Reaktionsprodukt Hippuramid erhalten.

Im Falle des 1-Hippuryl-2-thiohydantoin (XL, $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$) ergab die Entschwefelung Hippuryl-glycinamid (XLII) und dessen Formyl-Verbindung XLI.



Die in geringer Menge fassbare Verbindung XLI darf wohl als Vorstufe von XLII angesehen werden, da der Formyl-Rest erwartungsgemäss bevorzugt der Hydrolyse anheimfällt. Bei der Entschwefelung von 1-Benzoyl-2-thiohydantoin liess sich das entsprechende Formyl-Derivat XLI nicht fassen.

Hiermit ist die Möglichkeit zur Umwandlung eines Peptides in das entsprechende Peptidamid aufgezeigt.

D. Versuche zur Darstellung von 5-Äthoxy- bzw.
5-Oxy-methylen-2-thiohydantoin

Die Eignung von 5-Brommethyl-hydantoin zur Synthese von Aminosäuren (vgl. S. 5), sowie das Ergebnis der Entschwefelung von Thiohydantoinen gaben Anlass zu Versuchen methodisch die Vorteile beider Verfahren in sich zu vereinigen. Ziel dieser Bemühungen war die Darstellung von geeignet substituierten 5-Methyl-thiohydantoinen, wie z. B. 5-Äthoxy- oder 5-Halogen-methyl-2-thiohydantoin. An die Möglichkeit auf diesem Wege eine Synthese von β -(Dioxindolyl-3)-alanin (vgl. S. 5) zu erreichen sei hier erinnert.

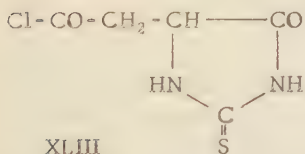
Die Umsetzung von Thiohydantoin, 1-Acetyl-2-thiohydantoin und 3-Phenyl-2-thiohydantoin mit o-Ameisensäureester liess auch unter Variation der Bedingungen die Gewinnung der zugehörigen Äthoxy-methylen-thiohydantoine nicht zu. In den meisten Fällen wurde die überwiegende Menge des entsprechenden Thiohydantoins zurückgewonnen. Im Falle der Umsetzung von o-Ameisensäureester Essigsäureanhydrid mit Thiohydantoin wurde lediglich 1-Acetyl-2-thiohydantoin isoliert.

Nach diesen vergeblichen Bemühungen wurde die Kondensation von Thiohydantoin, 1-Acetyl-thiohydantoin und 3-Methyl-thiohydantoin mit Ameisensäureester unter Verwendung von Natrium oder Alkoholat versucht. Die Aufarbeitung dieser Ansätze gestattete in sehr geringer Menge die Isolierung von

Substanzen, welche eine intensive, grüne Eisenchlorid-Reaktion gaben. Es war leider nicht möglich auch unter Variation der Bedingungen diese in grösserer Menge zu erhalten bzw. sie durch Umkristallisieren zu reinigen. Nur im Falle der Umsetzung von Acetyl-thiohydantoin mit Ameisenester unter Verwendung von Natrium gelang es ein Produkt zu erhalten, das nach einmaligem Umkristallisieren bei 215° unter Zersetzung schmolz und eine sehr intensive, grüne Eisenchlorid-Reaktion zeigte. Durch weiteres Umkristallisieren aus Wasser trat vermutlich Rückspaltung ein, da die Enol-Reaktion verschwand und Acetyl-thiohydantoin zu fassen war.

Die aus mehreren Ansätzen aus Thiohydantoin und Ameisenester erhaltene rohe Verbindung mit starker Eisenchlorid-Reaktion wurde zwecks Überführung in das 5-Chlormethylen-2-thiohydantoin mit Thionylchlorid behandelt. Ein definiertes Reaktionsprodukt liess sich dabei nicht gewinnen. Um zu prüfen, ob bei der Umsetzung mit Thionylchlorid das gewünschte Chlormethylen-thiohydantoin überhaupt entstanden ist, habe ich das Rohprodukt der FRIEDEL-CRAFTSschen Reaktion mit Anisol unterworfen. Das erwartete p-Methoxy-benzyliden-thiohydantoin, welches sehr gute Kristallisationseigenschaften zeigt, konnte nicht nachgewiesen werden.

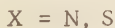
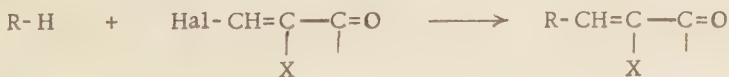
Auf die Möglichkeit zur Synthese von γ -Keto-aminosäuren über die Verbindung XLIII sei hier kurz eingegangen. Nach FRIEDEL-CRAFTS sollte dieses Säurechlorid, mit geeigneten aromatischen Komponenten umgesetzt, γ -Keto-aminosäuren in bekannter Weise gewinnen lassen. Die freie Carbonsäure von XLIII, die aus Asparagin nach T.B. JOHNSON et. al (Lit. 26) leicht zugänglich



ist, wurde mit Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid und Oxalylchlorid, sowie das Natriumsalz der Carbonsäure mit Thionylchlorid und Phosphoroxychlorid behandelt. In keinem Fall konnte ein einheitliches Reaktionsprodukt isoliert werden. Sicher sind hier die aciden H-Atome am C-Atom 5, sowie an den N-Atomen auf die Stabilität des Säurechlorids von Einfluss.

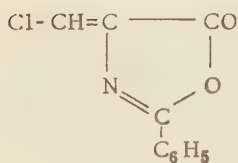
E. Anwendungsgrenzen der Aminosäure-Synthese mit Hilfe vinyloger Säurehalogenide

Der Aufbau β -substituierter Alanin-Abkömmlinge gemäss dem allgemeinen Schema:

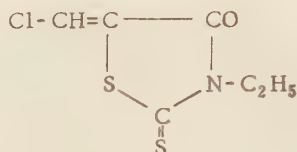


wobei als vinyloge Säurehalogenide 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazolon-5 (a) 5-Brommethylen-hydantoin (c) und 5-Chlormethylen-3-äthyl-rhodanin ^{+) (b) verwendet werden können, ist an zwei prinzipielle Forderungen geknüpft:}

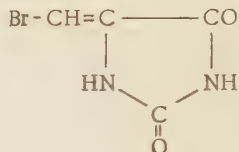
- I. die Kondensation von R-H mit dem vinylogen Säurehalogenid muss zustande kommen
- II. der Rest R darf bei den nachfolgenden Operationen (z. B. Alkali-Einwirkung oder Reduktion) **nicht** verändert werden.



a



b



c

Im folgenden soll der Versuch gemacht werden die Grenzen des Verfahrens abzustecken, soweit das bisherige Beobachtungsmaterial es erlaubt.

Reaktionsfähigkeit der drei vinylogen Säurehalogenide bei der FRIEDEL-CRAFTSchen Reaktion

E. DILLINGER (5) u. H. TAUL (3) beobachteten glatte Reaktion von b bzw. a mit Phenol zum substituierten Methylen-Rhodanin bzw. Azlakton. In guter Ausbeute gelang mir die Umsetzung mit c. Die bekannt grosse Reaktionsbereitschaft des Phenols zur elektrophilen Substitution erlaubt hier kaum eine Unterscheidung der Reaktivität der vinylogen Säurehalogenide a, b und c. Unterschiedliches Reaktionsverhalten habe ich jedoch am Beispiel des o-Fluor-anisols festgestellt. So verläuft vergleichsweise die Umsetzung von b mit o-Fluoranisol äusserst stürmisch zu dem noch nicht beschriebenen ungesättigten Rhodanin, während die Umsetzung mit a durch gelindes Erwärmen zu Ende geführt wird ⁺⁺⁾. Demgegenüber liess sich c auch in siedendem Nitromethan zu keinem Umsatz mit o-Fluoranisol bewegen. Das vinyloge Säurebromid liess sich nahezu vollständig zurückgewinnen.

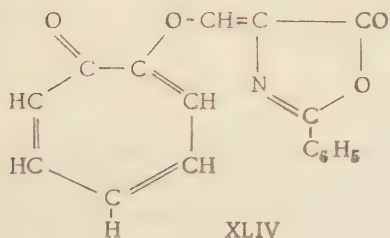
^{+) Mit den hier als Zwischenstufe resultierenden α -Mercapto-acrylsäuren gewinnt man den Anschluss an die Aminosäure-Synthese von Chr. GRÄNACHER.}

^{++) 3-Fluortyrosin, das bisher über das obenerwähnte Azlakton nach ERLÉN-MEYER erhalten wurde, findet bei Hyperthyreosen breite Anwendung (Pardinon, Agontan).}

Mit Hydrochinon gelang die Kondensation zwar mit b, dagegen nicht mit c. p-Methoxy-N-formyl-anilin konnte mit a nicht zur Reaktion gebracht werden. Ebenso war a nicht mit α - und β -Acet-naphthalid in Reaktion zu bringen. Die Ausgangsmaterialien konnten zurückgewonnen werden.

Glatte Reaktion beobachtet man bei a und b mit metallorganischen Verbindungen, wie H. TAUL (3) u. E. DILLINGER (5) zeigen konnten. Ich habe in siedendem Tetrahydrofuran zwar mit Phenylmagnesiumbromid und c, wie erwähnt, in sehr geringer Ausbeute das gewünschte Umsetzungsprodukt erhalten, jedoch scheiterten die Umsetzungen von c mit aliphatischen und heterocyclischen metallorganischen Verbindungen.

Die Befähigung von Tropolon zur elektrophilen Substitution gab Anlass zu Versuchen, welche eine Darstellung von Tropolonyl-alanin zum Ziele hatten. Da Lewis-Säuren auf das nucleophile Potential des Tropolons stark schwächend wirken, wurde von einer Kondensation von Tropolon mit a nach FRIEDEL-CRAFTS abgesehen und Triäthylamin verwandt. Wie sich jedoch zeigte, liefert diese Umsetzung in guter Ausbeute nur das O-Kupplungsprodukt XLIV.

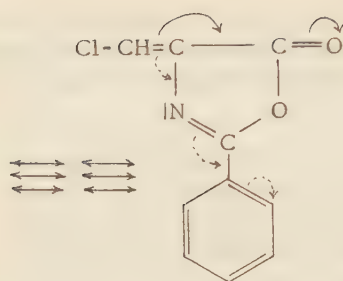


Eine Kernwanderung des Methylen-oxazolon-Restes unter Zuhilfenahme basischer Agenzien konnte bisher nicht erreicht werden.

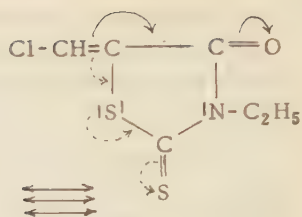
Beim Versuch XLIV aus Methanol umzukristallisieren erlitt es Solvolyse zu 4-Methoxy-methylen-2-phenyl-oxazolon-5 u. Tropolon.

Die vorgenannten Befunde lassen darauf schliessen, dass die Abstufung der Reaktivität von b über a nach c geht, wobei die Unterschiede zwischen b und a gering, zwischen diesen und c aber beträchtlich sind.

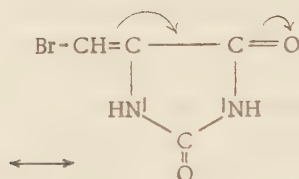
Eine Betrachtung der mesomeren Grenzstrukturen von a, b und c lässt diese Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit dieser vinylogenen Säurehalogenide qualitativ verstehen. Allen drei Ringsystemen muss die Positivierung des halogen-tragenden C-Atoms durch den elektromeren Effekt im Sinne der ausgezogenen Pfeile gemeinsam sein. Dies wird umso mehr der Fall sein, je ausgeprägter die Einschmelzung der exocyclischen Doppelbindung in die Mesomerie des Ringsystems ist, was man durch die Elektronenverschiebung, wie durch die gestrichelten Pfeile angegeben, zum Ausdruck gebracht werden kann.



a



b



c

Diese Einbeziehung ist jedoch nur bei a und b möglich, vorausgesetzt, dass man dem Ringschwefel in b die Befähigung zur Ausbildung eines Elektronen-Dezerts zugestehen will. Hingegen kann bei c die exocyclische Doppelbindung in dieser Weise nicht in die Teilmesomerie des Harnstoff-Systems einbezogen werden. Hierin darf wohl die verminderte Reaktivität von c gegenüber a und b erblickt werden.

Eine Gegenüberstellung der UV-Spektren von a, b und c steht in Einklang mit dieser Ansicht. Da ein direkter Vergleich von a, b und c infolge der unterschiedlichen Halogensubstituenten Anlass zu Fehldeutungen geben könnte, habe ich zu diesem Zweck auch die Spektren der Verbindungen a, b und c, welche statt des Halogens die Reste $\text{CH}_3\text{-O-C}_6\text{H}_4$ bzw. $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_6\text{H}_4$ tragen verglichen. In der Reihenfolge b, a und c verschieben sich die Extinktionen zu kleineren Werten und kürzeren Wellenlängen, was bekanntlich gleichbedeutend mit einer Verringerung der Konjugation ist. Dies trifft sowohl für die Halogenide wie auch für die entsprechend substituierten Phenoläther zu ^{†)}. Vergleiche hierzu die in Dioxan vermessenen UV-Spektren der Fig. 6, 7 und 8.

^{†)} Zumindest bei den Phenoläthern kann vorausgesetzt werden, dass es sich um ein und dieselben geometrischen Isomeren handelt.

Fig. 6 UV-Spektren von: x--x--x- b

v--v--v- a

o--o--o- c

Fig. 7 UV-Spektren von: x--x--x- b jedoch statt Cl $\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

v--v--v- a " " " "

o--o--o- c " " Br "

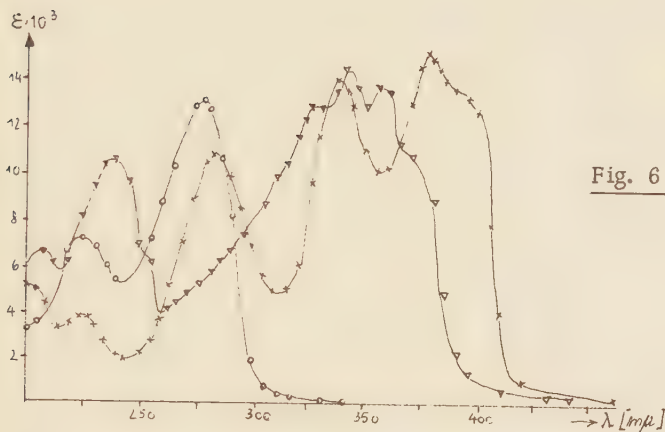


Fig. 6

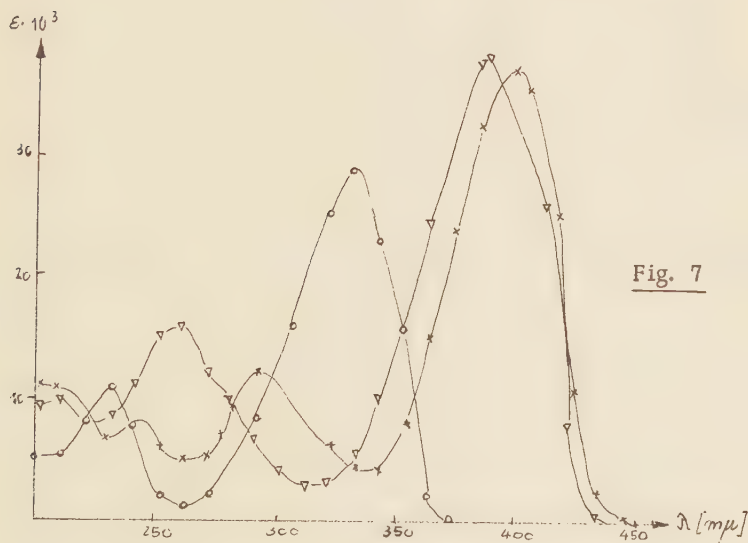
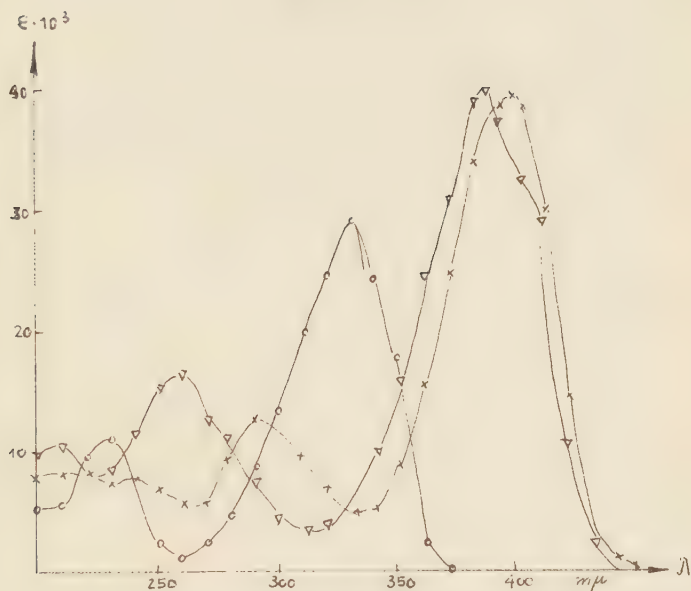


Fig. 7

Fig. 8



UV-Spektren von: x-x-x-x b jedoch statt Cl $p\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$

v-v-v-v a " " " "

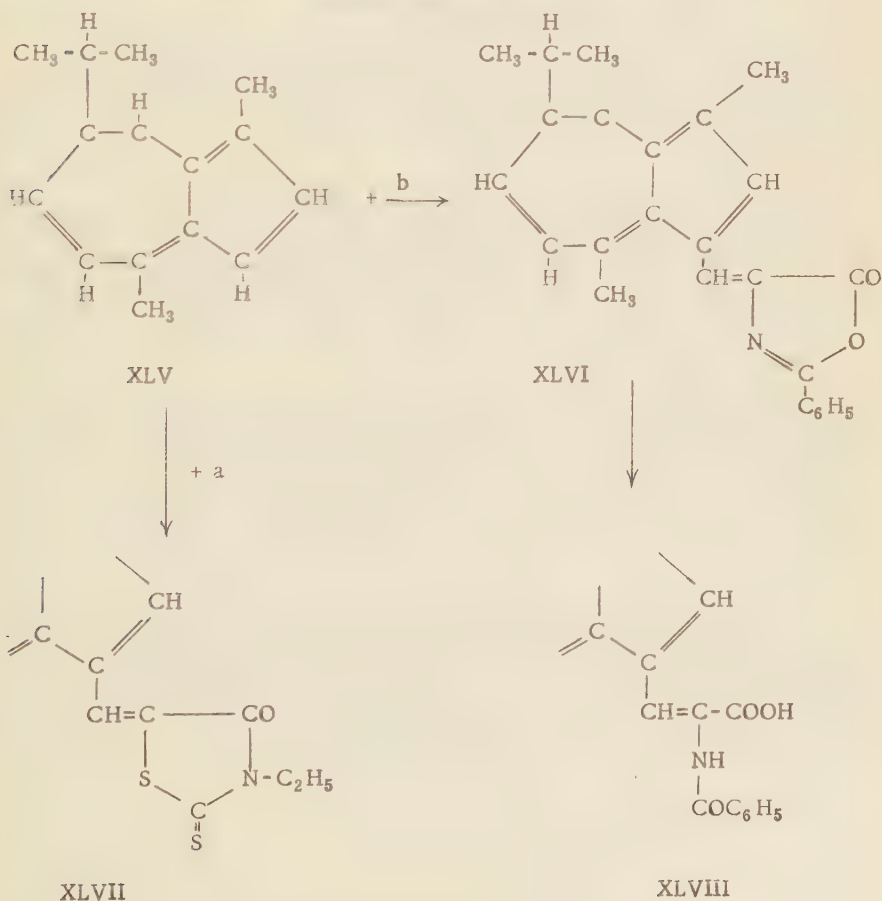
o-o-o-o c " " Br "

Als Beispiel für die auf Seite 26 unter II aufgestellte Forderung sei der Versuch zur Synthese von β -(Guajazulenyl-3)-alanin nachfolgend ausgeführt.

Versuche zur Darstellung von β -(Guajazulenyl-3)-alanin

Nach A. G. ANDERSON u. J. A. NELSON, welche die theoretischen Voraussagen von R. D. BROWN bestätigen konnten, erfolgt die elektrophile Substitution am C-Atom 1 bzw. 3 im Fünfring des Azulensystems (Lit. 8, Review Sammelreferat).

Guajazulen (XLV) wurde mit den beiden vinylogenen Säurechloriden a und b nach FRIEDEL-CRAFTS umgesetzt und das erwartete Azlakton XLVI bzw. das Guajazulenyl-methylen-rhodanin (XLVII) glatt erhalten:



Die Reaktionsfähigkeit des Azulen-Systems gestattet sogar die Darstellung des Azlaktons ohne Verwendung von Aluminiumchlorid unter erheblicher Ausbeute-steigerung. Es darf daran erinnert werden, dass auch Pyrrol ein vergleichbares Verhalten zeigt (Lit. 3).

Die FRIEDEL -CRAFTSsche Reaktion mit Alkylhalogeniden am Azulen-System verläuft bei Verwendung von AlCl_3 mit äusserst geringen Ausbeuten (Lit. 8). Diese und meine Beobachtung lässt sich wohl durch eine Säure-Basen-Reaktion des Kohlenwasserstoffes mit Aluminiumchlorid erklären, wodurch der Kondensationsreaktion durch Auftreten des Adduktes zum Teil Einhalt geboten wird. Hierzu kommt noch die grosse Reaktionsbereitschaft der vinylogenen Säurehalogenide.

Die Ringöffnung von XLVI zum Derivat der Acrylsäure XLVIII gelang nach der üblichen Methode in nahezu quantitativer Ausbeute.

Nachdem es F. SORM et. al (Lit. 9) gelungen war, Doppelbindungen in Konjugation zum Kern des Azulen-Systems partiell mit Chinolindämpfen desaktivierter Palladium-Kohle selektiv zu hydrieren, bestand Aussicht, dass die Hydrierung von XLVIII zum Derivat der α -Benzoylamino-propionsäure gelingt.

Die Hydrierung von XLVIII zum benzoilierten Alanin konnte jedoch nach vielen Versuchen leider nicht erreicht werden. Entweder erfolgte keinerlei Hydrierung, oder es trat gleichzeitig zumindest eine partielle Hydrierung des Azulen-Systems selbst ein, was am Farbloswerden der intensiv grün gefärbten Lösungen zu erkennen war.

Auffallend rasch erfolgte die Hydrierung mit frisch aus der Legierung dargestelltem Raney-Nickel ohne zusätzliche Wasserstoffzufuhr. Die Analyse der hydrierten Verbindung ergab eine Wasserstoffaufnahme von 5 Mol. Es verblieb also nur eine Doppelbindung nicht hydriert, wenn man den Benzoylrest ausser Acht lässt. Zur Festlegung dieser C-C-Doppelbindung wurden keine Versuche unternommen.

Um die schwierige Hydrierung der Acrylsäure zu umgehen, wurde versucht durch Hydrolyse von XLVIII und XLVII zum Derivat der Brenztraubensäure bzw. Thiobrenztraubensäure zu gelangen, um nach Oximierung von hier aus nach konventionellen Methoden zum Guajazulenyl-alanin zu gelangen. Jedoch konnte in beiden Fällen kein definiertes Produkt erhalten werden.

Experimenteller Teil

Versuch zur Darstellung von 4-Benzal-2-benzoxo-oxazolon-5.

20.9 g Carbobenzoxylglycin, 15 g Benzaldehyd und 24 ml Essigsäureanhydrid werden 3 Stunden auf 120-130° erhitzt. Die flüchtigeren Anteile entfernt man auf dem Wasserbad im Wasserstrahlvakuum. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Die bei 101°/0.06 mm übergehende Fraktion schied nach einigem Stehen farblose Kristalle aus. Kristallisation aus Dioxan, Fp. 205° (Zers.) Analysenwerte, Schmelz- u. Misch-Schmelzpunkt dieser Substanz stimmen mit Acetursäure überein:

3.802 mg Substanz:	5.768 mg CO ₂ , 2.103 mg H ₂ O
4.297 mg Substanz:	0.462 ccm N ₂ (24°/718 mm)
C ₄ H ₇ O ₃ N (117.1)	Ber. C 41.02 H 5.99 N 11.95
	Gef. C 41.40 H 6.18 N 11.67

Nach weiterer Temperatursteigerung bei der Destillation begann eine gelbe Substanz zu sublimieren, die sich im Destillationsaufsatz festsetzte. Aus Alkohol Fp. 152.2°. Analyse, Schmelz- u. Misch-Schmelzpunkt stimmen mit 4-Benzyliden-2-methyl-oxazolon-5 überein.

3.712 mg Substanz:	9.628 mg CO ₂ , 1.579 mg H ₂ O
3.279 mg Substanz:	0.220 ccm N ₂ (25°/717 mm)
C ₁₁ H ₉ NO ₂ (187.1)	Ber. C 70.60 H 4.82 N 7.49
	Gef. C 70.68 H 4.76 N 7.25

N-Carbobenzoxo-aminoacetonitril.

9 g Aminoacetonitril-chlorhydrat werden mit 5.6 g KOH in 25 ml Wasser übergossen und abwechselungsweise die äquimolekulare Menge Carbobenzoxo-chlorid (gelöst in Toluol) und 5.6 g KOH in 25 ml Wasser gelöst zugetropft. Extraktion mit Äther und Verdampfen des Lösungsmittels liefern 12 g (63% d. Th.) farbloser Nadeln, Fp. 62.5°. Umkristallisierbar aus Dibutyläther.

3.359 mg Substanz:	7.819 mg CO ₂ , 1.605 mg H ₂ O
4.016 mg Substanz:	0.533 ccm N ₂ (25°/721 mm)
C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₂ (190.2)	Ber. C 63.15 H 5.27 N 14.72
	Gef. C 63.52 H 5.34 N 14.42

Versuch zur Veresterung von N-Carbobenzoxyglycin.

Carbobenzoxyglycin wurde in abs. Methanol gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Stehen über Nacht haben sich Kristalle ausgeschieden, Fp. 176°, die sich als Glycinnmethylester-chlorhydrat erwiesen.

4.992 mg Substanz:	5.286 mg CO ₂ ,	2.769 mg H ₂ O		
C ₉ H ₉ O ₂ NCl (125.5)	Ber.	C 28.69	H 6.42	
	Gef.	C 28.89	H 6.20	

N-Pivaloyl-glycin.

100 g Glycin und 56 g Natriumhydroxyd werden in 600 ml Wasser gelöst und zur gekühlten Lösung gleichzeitig unter Rühren 140 g Pivaloylchlorid und 84 g Natriumhydroxyd in 800 ml Wasser zugetropft. Man fügt 300 ml konz. Salzsäure zu und erhält nach Abkühlen ca 80 g glimmerähnlicher Blättchen vom Fp. 133°. Durch Einengen des Filtrates i. V. erhält man weitere 50 g. Gesamtausbeute 130 g (66% d. Th.). Aus Wasser Fp. 134°.

3.562 mg Substanz:	0.277 ccm N ₂	(21°/720 mm)		
4.254 mg Substanz:	8.227 mg CO ₂	3.057 mg H ₂ O		
C ₇ H ₁₃ O ₃ N (147.1)	Ber.	C 52.78	H 8.22	N 8.80
	Gef.	C 52.77	H 8.04	N 8.55

2-t-Butyl-4-benzyliden-oxazol-5.

7 g Pivaloylglycin, 7 g Benzaldehyd, 2 g wasserfreies Natriumacetat und 20 ml Essigsäureanhydrid werden vier Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich Natriumacetat aus, das man durch Absaugen entfernt. Das Filtrat wird i. V. eingedampft und der verbleibende gelbe Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 10.5 g, nahezu quantitativ. Dreimalige Kristallisation aus Alkohol: farblose Nadeln, Fp. 88°.

3.324 mg Substanz:	8.936 mg CO ₂ ,	1.988 mg H ₂ O		
3.975 mg Substanz:	0.237 ccm N ₂	(24°/717 mm)		
C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N (229.1)	Ber.	C 73.32	H 6.60	N 6.11
	Gef.	C 73.36	H 6.69	N 6.46

2-Isopropyl-4-benzal-oxazolon-5.

7 g Isobutyrylglycin, 5 g Benzaldehyd, 2 g Natriumacetat (wasserfrei) und 20 ml Essigsäureanhydrid werden vier Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die braune Lösung scheidet beim Stehen über Nacht Kristalle aus, die isoliert und mit Wasser gewaschen werden. Kristallisation aus Alkohol, hellgelbe Nadeln, Fp. 148°. Diese Kristalle erwiesen sich nach Schmelz-, Misch-Schmelzpunkt und Analyse als 2-Methyl-4-benzyliden-oxazolon-5.

3.270 mg Substanz:	0.233 ccm N ₂ (26°/716 mm)
C ₁₁ H ₉ O ₂ N (187.1)	Ber. N 7.49 Gef. N 7.66

Durch Zusatz von Alkohol und Wasser zum Filtrat kristallisierten nach längerem Stehen gelbliche Kristalle der gewünschten Verbindung aus. Wiederholte Umkristallisation aus Alkohol: farblose Spiesse, Fp. 55°.

4.328 mg Substanz:	11.480 mg CO ₂ , 2.298 mg H ₂ O
3.863 mg Substanz:	0.228 ccm N ₂ (24°/725 mm)
C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N (215.2)	Ber. C 72.53 H 6.08 N 6.52
	Gef. C 72.38 H 5.94 N 6.47

4-Äthoxymethylen-2-t-Butyl-oxazolon-5.

64 g Pivaloylglycin, 30 ml ortho-Ameisensäureäthylester und 100 ml Essigsäureanhydrid werden 2 Stunden auf 120-130° erhitzt. Auf dem Dampfbad werden die flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das verbleibende braungelbe, zähe Öl wird der Hochvakuumdestillation unterworfen. Neben einem geringen Vorlauf wurde als Hauptfraktion bei 0.01 mm und 88-91° ein schwach gelbliches Öl aufgefangen. Ausbeute 44 g (55% d. Th.). Zur Analyse wurde zwei weitere Male destilliert. Kp. 87°/0.003 mm, farbloses Öl, das beim Stehen in Eis zu farblosen Kristallen erstarrt; Fp. 26°, $n_D^{21} = 1.4473$.

4.431 mg Substanz:	0.296 ccm N ₂ (23°/727 mm)
C ₁₀ H ₁₅ O ₃ N (197.1)	Ber. N 7.10 Gef. N 7.39

Versuch zur Darstellung von 4-Oxymethylen-2-t-butyloxazolon-5.

13 g der Äthoxymethylen-Verbindung werden unter starkem Turbinieren mit 38 ml Wasser verteilt und 36 ml n/1 Natronlauge im Verlauf von einer Stunde eingetropft. Nach beendeterem Zutropfen rührt man noch eine halbe Stunde weiter

Ein geringer, unverseift gebliebener Anteil wird durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Nach Ansäuern und Ausäthern trocknet man mit Natriumsulfat. Beim Verdampfen des Äthers verbleibt ein gelbbraunes Öl, das Kohlendioxyd entwickelt und in Alkohol eine blaue Eisenchlorid-Reaktion liefert. Besonders gut lässt sich die Blasenentwicklung beim Eintauchen eines Glasstabes verfolgen.

Versuche zur Darstellung von N-Monothiokohlensäure-S-phenylglycin.

a) Nach SCHOTTEN-BAUMANN: 8.6 g Monothiokohlensäure-S-phenylesterchlorid und 12.5 ml 4n Natronlauge werden in einer Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von 3.7 g Glycin in 25 ml 2n Natronlauge getropft. Nach etwa 30 Minuten hat sich ein farbloser krist. Niederschlag gebildet. Durch Kristallisation aus Alkohol erhält man farblose Prismen vom Fp. 41°. Löslichkeit, Fp. und Kristallhabitus stimmen mit Dithiokohlensäure-SS-bis-phenylester überein.

b) nach EINHORN: 4.3 g des Chlorid werden in einer Stickstoffatmosphäre mit Glycin in Pyridin umgesetzt. Bei Zusatz von Wasser scheidet sich ebenfalls Dithiokohlensäure-SS-bis-phenylester aus. Sauert man das Filtrat an, so erhält man nach Stehen in Eis lange farblose Nadeln, die nach Umkristallisation aus Alkohol bei 59° schmelzen. Übereinstimmung im Fp. mit Diphenyldisulfid. SCHÖBERL-Reaktion positiv.

Versuch zur Darstellung von 3-Aminomethyl-dioxindol.

10.4 g Nitromethyldioxindol werden in 120 ml Alkohol gelöst und mit ca 20 g Raney-Nickel als Katalysator 2 Tage lang unter 4 Atmosphären Wasserstoffdruck bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Filtration vom Katalysator wird mit konz. Salzsäure angesäuert und mit ca 200 ml Aceton versetzt. Durch Stehen über Nacht im Eisschrank kristallisieren 2 g (59% d. Th.) farblose Blättchen vom Fp. 227° aus, die sich durch Fp. und Misch-Schmelzpunkt als Methylamin-hydrochlorid erweisen. Nach der Vorschrift von CONN u. LINDWALL (Lit. 4) liessen sich trotz mehrfach wiederholter Versuche und genauester Befolgung der Arbeitsvorschrift nur äusserst geringe Mengen (auch bei Variation der Bedingungen) erhalten.

β -(O,N-Diacetyl)-dioxindolylmethylen)-N-äthyl-rhodanin.

2 g Chlormethylen-N-äthyl-rhodanin (Lit. 5) und 2.3 g O,N-Diacetyl-dioxindol werden in der nötigen Menge Tetrahydrofuran gelöst und 1.2 g Pyridin zuge tropft. Die Lösung wurde emulsionsartig und daneben schieden sich Kristalle von Pyridin-chlorhydrat aus. Letztere liessen sich durch Absaugen abtrennen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. V. verblieb als Rückstand eine rotbraune zähe

Masse, die nach Behandlung mit Aktivkohle hellgelb wird. Anreiben mit Alkohol liefert gelbe Kristalle. Aus Dibutyläther oder Alkohol umkristallisieren, Fp. 147. 5°, Ausbeute 2.5 g (62% d. Th.). Löslich in Eisessig, Aceton, Essigester und Petroläther.

4.183 mg Substanz:

8.202 mg CO₂, 1.470 mg H₂O

4.417 mg Substanz:

0.276 ccm N₂ (26°/721 mm)

C₁₃H₁₆O₅N₂S₂ (404.4)

Ber.	C	53.44	H	3.96	N	6.92
------	---	-------	---	------	---	------

Gef.	C	53.51	H	3.93	N	6.77
------	---	-------	---	------	---	------

5-Brommethylen-hydantoin.

Nachfolgende Vorschrift von S. GABRIEL (Lit. 7) ist in verbesserter Form wiedergegeben:

14 g 5-Methyl-hydantoin werden in 80 ml Eisessig gelöst, 39.5 g Brom zugefügt und auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 15-25 Minuten tritt spontane Erwärmung unter Aufsteden und sehr heftiger HBr-Entwicklung ein, die nach 5-10 Minuten abgeklungen ist. Die gelb gefärbte Lösung wird nun sofort i. V. möglichst rasch zur Trockne destilliert, der farblose Rückstand aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle, 17 g (73% d. Th.). Erweichungspunkt bei 230° unter Gelbfärbung; zersetzt sich allmählich beim weiteren Erhitzen auf 280°. Ein sehr reines Produkt lässt sich durch Umkristallisieren aus Dioxan gewinnen.

cis- oder trans-Benzyliden-hydantoin.

Zu einer Lösung von 5.4 g Phenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (200 ml) werden 1.8 g Brommethylen-hydantoin, gelöst im gleichen Lösungsmittel, unter Rühren zugetropft, nach beendeter Zugabe die klare Lösung 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, hernach gekühlt, Eis zugesetzt, angesäuert und das Tetrahydrofuran abdestilliert. Die wässrige Lösung scheidet eine schwarze Schmiere aus, die abgetrennt wird und beim Extrahieren mit Wasser Blättchen ausscheidet, die sich nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt als Biphenyl erweisen. Die obige von der Schmiere befreite Lösung scheidet beim Stehen über Nacht im Eisschrank dunkelgefärbte Kristalle aus, die nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol in Form hellgelber Nadeln erhalten wurden: bei 275° unter Dunkelfärbung schmelzen, Ausbeute 0.1 g (5% d. Th.).

4. 471 mg Substanz:	10. 46 mg CO ₂	1. 86 mg H ₂ O		
4. 458 mg Substanz:	0. 578 ccm N ₂	(26°/752 mm)		
C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₂ (188. 2)	Ber.	C 63. 83	H 4. 28	N 14. 88
	Gef.	C 63. 85	H 4. 66	N 14. 65

5-(p-Hydroxy-benzyliden)-hydantoin.

0. 75 g Phenol und 1. 5 g 5-Brommethylen-hydantoin werden in 20 ml wasser-freiem Nitromethan suspendiert und auf einmal 3. 2 g wasserfreies Aluminium-chlorid zugegeben. Es tritt Auflösung, Erwärmung und Gelbfärbung ein. Die Lö-sung wird ca 15 Minuten lang schwach zum Sieden erhitzt, wobei Dunkelrotfär-bung zu beobachten ist. Hernach giesst man auf Eis, sauert an und saugt die sich ausscheidenden gelben Kristalle (1. 5 g, 93% d. Th.) ab. Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol, Fp. 319° (beginnende Zersetzung von 308° an).

3. 238 mg Substanz:	0. 396 ccm N ₂	(27°/ 725 mm)		
C ₁₀ H ₈ O ₃ N ₂ (204. 2)	Ber.	N 13. 72	Gef.	N 13. 50

5-(p-Methoxy-benzyliden)-hydantoin.

1. 3 g Anisol, 2, 4 g Brommethylen-hydantoin, 30 ml Nitromethan und 5 g Aluminiumchlorid werden 10 Minuten lang schwach zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen mit Eis und Ansäuern: 2. 1 g (81% d. Th.) Rohausbeute. Aus Alkohol gelbe Nadeln, die bei 252° klar schmelzen.

3. 934 mg Substanz:	0. 440 ccm N ₂	(22°/725 mm)		
C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₂ (219. 2)	Ber.	N 12. 77	Gef.	N 12. 35

5-(2,4-Dihydroxy-benzyliden)-hydantoin.

1. 1 g Resorcin, 1. 9 g Brommethylen-hydantoin, 5. 2 g Aluminiumchlorid in 30 ml Nitromethan 10 Minuten lang zum Sieden erhitzen. Übliche Aufarbei-tung liefert 2. 1 g (96% d. Th.) Rohausbeute. Aus verdünntem Alkohol oder Eis-essig gelbe Kristalle vom Fp. 295-298° (Zers.)

3. 242 mg Substanz	0. 378 ccm N ₂	(22°/726 mm)		
C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₂ (220. 2)	Ber.	N 12. 73	Gef.	N 12. 89

5-(2,4-Dimethoxy-benzyliden)-hydantoin.

0.87 g Resorcindimethyläther, 1.2 g Brommethylen-hydantoin, 15 ml Nitromethan 10 Minuten lang zum Sieden erhitzen. Aufarbeitung, wie beschrieben, liefert 1.5 g Rohprodukt (Ausbeute nahezu quantitativ), welches aus Eisessig umkristallisiert wird. Fp. 237°, farblose Nadeln, färben sich an der Luft gelb.

3.041 mg Substanz:	0.314 ccm N ₂ (22°/725 mm)
C ₁₂ H ₁₂ O ₄ N ₂ (248.2)	Ber. N 11.29 Gef. N 11.39

1-(Cyclohexen-1-on-3)-5-(methylenhydantoin)-äther.

2.2 g Dihydroresorcin und 3.8 g Brommethylen-hydantoin werden in 50 ml trockenem Dioxan gelöst und unter Umschwenken 5.7 ml Triäthylamin zugesetzt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es scheidet sich das Hydrobromid des Triäthylamins aus, das nach beendetem Erhitzen abgesaugt wird. Die Lösung wird i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Farblose Platten, Fp. 270° (Zers.), Ausbeute 3.2 g (73% d. Th.).

Titration mit n/10 Natronlauge gegen Phenolphthalein ergibt ein Neutralisationsäquivalent. Im Vergleich hierzu wurde der Laugenverbrauch von 2-Methyldihydroresorcin ebenfalls mit einem Äquivalent gefunden.

3.310 mg Substanz:	0.392 ccm N ₂ (22°/722 mm)
C ₁₀ H ₁₀ O ₄ N ₂ (220.2)	Ber. N 12.60 Gef. N 13.01

5-Benzyl-hydantoin.

Benzyliden-hydantoin wird in Tetrahydrofuran mit etwa der 10fachen Gewichtsmenge an frisch bereitetem Raney-Nickel 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man in etwa 40proz. Ausbeute (Rohprodukt) Benzylhydantoin, das aus Wasser umkristallisiert wird. Fp. 191°.

4.590 mg Substanz:	10.64 mg CO ₂ 2.19 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₀ O ₂ N ₂ (190.2)	Ber. C 63.15 H 5.26
	Gef. C 63.26 H 5.34

2-Thiohydantoin.

Die Vorschrift von T. B. JOHNSON u. B. H. NICOLET (Lit. 19) ist nachfolgend in abgewandelter Form wiedergegeben.

100 g Glycin werden mit 130 g Kaliumrhodanid fein verrieben und die Mischung in 500 ml Essigsäureanhydrid unter Rühren suspendiert. Man erwärmt gelinde bis zum Einsetzen der exothermen Reaktion und sorgt durch gelegentliches Kühlen dafür, dass die Reaktionstemperatur zwischen ca 60-80° bleibt. Kühlt man zu stark ab, so ist mit einer Unterbrechung der Reaktion zu rechnen. Gegebenenfalls bringt man durch Erwärmen die Reaktion wieder in Gang. Unter allen Umständen jedoch ist ein Sieden des Lösungsmittels zu vermeiden, da sonst weitgehende Zersetzung eintritt. Nach ca 30-45 Minuten giesst man den erkalteten Kolbeninhalt auf viel Eis. Dabei scheidet sich das 1-Acetyl-2-thiohydantoin nach kurzer Zeit in hellgelben Kristallen aus. Fp. 175-176°, löslich in heissem Wasser.

Ohne umzukristallisieren wird das durch Absaugen isolierte Acetylthiohydantoin mit ca der 5fachen Gewichtsmenge konz. Salzsäure in einer Porzellanschale auf dem Dampfbad zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende 2-Thiohydantoin wird aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute 40-65 g (26-42% d. Th.), hellgelbe Prismen, Fp. 227° (Zers.).

3-Carbäthoxymethyl-2-thiohydantoin.

9.5 g 2-Thiohydantoin-3-essigsäure (Lit. 32) werden in 200 ml absoluten Alkohol suspendiert und bis zur Sättigung ein trockener HCl-Strom eingeleitet. Auf Kühlung scheiden sich Nadeln aus, die aus Isopropanol umkristallisiert werden. Den Nadeln haftet eine gelbe Verunreinigung an, die man durch Auswaschen mit Äther entfernt. Die so erhaltenen farblosen Nadeln schmelzen von 143-144°. Ausbeute 9.5 g (83% d. Th.)

3.332 mg Substanz:	0.414 ccm N ₂ (22°/ 721 mm)
C ₇ H ₁₀ O ₃ N ₂ S (202.2)	Ber. N 13.84 Gef. N 13.64

5-(P-Methoxy-benzyliden)-3-carbomethoxymethyl-2-thiohydantoin.

Die Veresterung erfolgt analog der obengenannten Vorschrift. Gelbe Kristalle aus Methanol, Fp. 191-192°, Ausbeute etwa 80% d. Th.

3.609 mg Substanz:	0.304 ccm N ₂ (23°/713 mm)
C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₂ S (306.3)	Ber. N 9.14 Gef. N 9.11

5-(β-Carboisopropoxy-äthyl)-2-thiohydantoin.

Das Thiohydantoin der Glutaminsäure wird in Propanol-(2) gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Die sich nach ca 1 Stunde ausscheidenden Kristalle

werden aus Wasser umkristallisiert. Fp. 96°.

4.070 mg Substanz:	0.441 ccm N ₂ (22°/721 mm)
C ₉ H ₁₄ O ₃ N ₂ S (230.3)	Ber. N 12.16 Gef. N 11.90

β-(Benzimidazolyl-2)-α-(2-thiohydantoinyl-(5))-athan.

a) Chlorhydrat des Benzimidazol-Derivates.

14 g o-Phenylendiamin und 2.4 g 2-Thiohydantoin-5-propionsäure werden in 100 ml 4n Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Nach 2 Stunden scheiden sich bereits aus der siedenden Lösung blau gefärbte Nadeln aus, die abgesaugt werden. Das Kochen wird weiter fortgesetzt und in Abständen von ca 2 Stunden abgekühlt und die sich abscheidenden Kristalle isoliert. Nach einer Gesamterhitzungsdauer von zehn Stunden lassen sich 25 g (65% d. Th.) des Chlorhydrates (Rohprodukt) gewinnen. Aus Wasser farblose Nadeln vom Fp. 292° (Zers.)

3.883 mg Substanz:	1.58 ml n/50 Na ₂ S ₂ O ₃
C ₁₂ H ₁₃ ON ₄ SCl (296.7)	Ber. O 5.39 Gef. O 5.42

b) Freisetzung der Base.

Das Chlorhydrat wird mit der berechneten Menge einer Natriumbikarbonat-Lösung übergossen und nach beendeter Kohlendioxyd-Entwicklung abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert. Fp. 238°, farblose Kristalle.

5-Isobutyryliden-2-thiohydantoin.

a) 15 g Thiohydantoin werden unter Erwärmen in 75 ml Essigsäureanhydrid in Lösung gebracht, 27 ml Isobutyraldehyd (Überschuss) und 9 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt. Man hält die Temperatur der Reaktionsmischung 1 Stunde lang etwas unter dem Siedepunkt des Aldehyds. Beim Erkalten scheiden sich Kristalle aus, die man aus Wasser umkristallisiert. Die so erhaltenen gelben Kristalle schmelzen von 176-180°. Durch weiteres Umkristallisieren aus Toluol oder Methanol/Wasser Fp. 194°, farblose Blättchen. Ausbeuten 10-20% d. Th.

3.797 mg Substanz:	0.566 ccm N ₂ (23°/716 mm)
C ₇ H ₁₀ ON ₂ S (170.2)	Ber. N 16.45 Gef. N 16.20

b) 15 g Thiohydantoin, 10 g Ammoniumchlorid, 20 ml konz. Ammoniak in 100 ml Wasser werden zum Sieden erhitzt und 13.5 ml Isobutyraldehyd zugesetzt. Nach halbstündigem Kochen unter Rückfluss lässt man Erkalten und isoliert die ausgeschiedenen Kristalle durch Absaugen. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man einen weiteren Anteil des als Ammoniumsalz vorliegenden Kondensationsproduktes. Nach Lösen in 2n Natronlauge und Ansäuern mit verd. Salzsäure scheiden sich 14 g (63% d. Th.) des kondensierten Thiohydantoin in nahezu farblosen Blättchen aus. Mischprobe mit dem unter a) erhaltenen Produkt ergibt keine Depression.

p-Chlorbenzyliden-thiohydantoin.

Eine Mischung von 14 g p-Chlorbenzaldehyd, 12 g Thiohydantoin, 5 g wasserfreiem Natriumacetat und 50 ml Essigsäureanhydrid wird im Ölbad auf 110-120° erhitzt. Nach 15 Minuten sind die festen Anteile nahezu vollständig in Lösung gegangen. Die Ausscheidung des Kondensationsproduktes als hellgelber kristalliner Körper setzt nach weiteren fünf Minuten ein. Nach einer Erhitzungsdauer von insgesamt 45 Minuten lässt man erkalten, filtriert vom Ausgeschiedenen, wäscht mit Wasser aus und versetzt das Filtrat mit ca 200 ml Wasser. Nach etwa 12stündigem Stehen hat sich aus dem Filtrat ein weiterer Anteil des Kondensationsproduktes ausgeschieden. Gesamtausbeute 18 g (75% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dioxan Fp. 274° (Zers.), hellgelbe Prismen.

3.895 mg Substanz: 0.423 ccm N₂ (24°/723 mm)

4.917 mg Substanz: 4.22 ccm n/100 Jodlsg.

C₁₀H₇ON₂ClS (238.6) Ber. N 11.74 S 13.44

Gef. N 11.58 S 13.79

5-(α -Pyrrolyl-methylen)-2-thiohydantoin.

Eine Suspension von 10 g Pyrrol-2-aldehyd, 11.6 g 2-Thiohydantoin und 50 ml Piperidin wird etwa 15 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Es tritt Auflösung unter Dunkelrotfärbung ein. Man giesst in 500 ml Wasser und durch vorsichtiges Ansäuern mit Essigsäure wird das Kondensationsprodukt ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man 14 g (70% d. Th.) gelbe Stäbchen vom Fp. 248° (Zers.)

3.177 mg Substanz: 0.647 ccm N₂ (26°/700 mm)

C₈H₇ON₂S (193.2) Ber. N 21.74 Gef. N 21.41

5-(β -Indolylden)-2-thiohydantoin.

3.6 g β -Indolaldehyd und 2.9 g 2-Thiohydantoin werden mit 10 ml Piperidin übergossen, sodann wird unter gelegentlichem Umschwenken 15 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Dabei tritt zunächst Lösung ein und gegen Ende des Erhitzens erstarrt der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei, der das Piperidiniumsalz des Indolal-thiohydantoin darstellt. Dieses löst man in viel Wasser und säuert mit Essigsäure vorsichtig an. Das Indolal-thiohydantoin scheidet sich dabei als hellgelber Körper aus, welcher durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol oder einem Gemisch Dioxan/Wasser (zu gleichen Teilen) in hellgelben Nadeln vom Fp. 312-320° (Zers.) anfällt. Ausbeute 4.1 g (68% d. Th.). Um brauchbare Analysenresultate zu erhalten, ist es erforderlich die Substanz mehrere Tage lang bei 120° zu trocknen.

3.945 mg Substanz:	0.617 ccm N ₂ (23°/715 mm)
C ₁₂ H ₉ ON ₂ S (243.3)	Ber. N 17.29 Gef. N 16.97

5,5'-(Buten-2-yliden-(1,4))-bis-2-thiohydantoin.

20 g 2,5-Diäthoxy-dihydrofuran und 30 g 2-Thiohydantoin werden in 150 ml Essigsäureanhydrid etwa 15 Minuten lang auf 120-130° erhitzt. Dabei tritt vollständige Lösung ein und das Reaktionsgemisch färbt sich dunkelrot. Auf Kühlung mit Eis scheiden sich braune Kristalle des Dihydrats aus, die man durch Umkristallisieren aus Isopropanol farblos erhält. Fp. 173-175°, Ausbeute 25 g (62% d. Th.)

4.921 mg Substanz:	6.86 mg CO ₂	1.70 mg H ₂ O
3.703 mg Substanz:	0.582 ccm N ₂ (22°/720 mm)	
7.298 mg Substanz:	4.000 mg CO ₂	
C ₁₀ H ₈ O ₂ N ₄ S ₂ · 2 H ₂ O	Ber. C 37.97 H 3.82 N 17.71	O 20.23
(316.3)	Gef. C 38.04 H 3.87 N 17.23	O 19.93

Raney-Nickel.

Die Darstellung aus der Legierung erfolgte wie in Organic Syntheses beschrieben. Sämtliche Entschwefelungen dieser Arbeit wurden mit dem frisch aus der Legierung dargestellten und unter Wasser aufbewahrten Nickel durchgeführt.

α -N-Formylamino-propionsäureamid.

4 g 5-Methyl-2-thiohydantoin (Lit. 20) werden in ca 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit ungefähr der 10fachen Menge an frisch bereitetem, feuchtem Raney-Nickel 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration vom Nickel, mehrmaligem Auskochen des Nickel-Rückstandes mit Tetrahydrofuran und Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl. Durch Anreiben mit Petroläther erhält man Kristalle. Rohausbeute 1.3 g (34% d. Th.). Aus Dioxan farblose Prismen Fp. 125°, löslich in Wasser, Methyläthylketon und Benzol.

2.310 mg Substanz:	0.511 ccm N ₂ (21°/725 mm)
C ₄ H ₈ O ₂ N ₂ (116.1)	Ber. N 24.12 Gef. N 24.50

α -N-Formyl-leucinamid.

2 g 5-Isobutyryliden-2-thiohydantoin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit etwa 20 g Raney-Nickel, welches nass zugesetzt wird, 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Filtration vom Nickel und wiederholtem Auskochen des Nickelrückstandes mit Methanol erhält man nach Verdampfen der vereinigten Extraktionslösungen 0.8 g (44% d. Th.) bräunlicher Kristalle. Umkristallisation aus Tetrahydrofuran: farblose Blättchen, Fp. 174-1

4.342 mg Substanz:	8.511 mg CO ₂	3.512 mg H ₂ O
3.290 mg Substanz:	0.530 ccm N ₂ (23°/716 mm)	
C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₂ (158.2)	Ber. C 53.49 H 9.04 N 17.71	
	Gef. C 53.17 H 8.92 N 17.50	

α, α' -Bis(N-Formylamino)-korksäure-diamid.

Die Entschwefelung von 7 g des Kondensationsproduktes von 2,5-Dithoxydihydrofuran mit Thiohydantoin liefert nach Eindampfen der Lösungen ein Öl, welches nach mehrtägigem Stehen im Vakuum-Exsiccator kristallin erstarrt. Einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol ergibt 1.5 g (26% d. Th.) farblose Kristalle, die bei 165° klar geschmolzen sind (bei 129° und 154° geringfügiges Sintern). Zur Analyse wurde sechsmal aus Isoamylacetat umkristallisiert, Fp. 147° (teilweises Schmelzen bei 130° und 140°).

4.364 mg Substanz:	7.40 mg CO ₂	2.61 mg H ₂ O
4.332 mg Substanz:	0.860 ccm N ₂ (21°/714 mm)	
C ₁₀ H ₁₈ O ₄ N ₄ (258.3)	Ber. C 46.50 H 7.02 N 21.69	
	Gef. C 46.28 H 6.09 N 21.56	

α -Formylamino- β -phenyl-propionsäureamid.

a) Aus 5-Benzyliden-2-thiohydantoin:

5 g 5-Benzyliden-2-thiohydantoin (Lit. 10) werden in 50 ml Dioxan unter Erwärmen gelöst und ca 50 g feuchtes Raney-Nickel zugesetzt. Nach $4\frac{1}{2}$ stündigem Kochen unter Rückfluss ist die Lösung farblos. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Man erhält ein gelbes Öl, das durch Anreiben mit Äther kristallin erstarrt. Mehrmalige Umkristallisation aus Chloroform oder Isoamylacetat liefert farblose Prismen vom Fp. 153° . Ausbeute an Rohprodukt 2.6 g (60% d. Th.). Löslich in Alkohol, Aceton und Essigester.

3.617 mg Substanz:	8.210 mg CO ₂	1.964 mg H ₂ O			
3.850 mg Substanz:	0.529 ccm N ₂	(26°/713 mm)			
C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₂ (192.2)	Ber.	C 62.48	H 6.29	N 14.57	
	Gef.	C 61.94	H 6.07	N 14.71	

b) Aus 5-Benzyl-2-thiohydantoin:

Das gesättigte Thiohydantoin wurde den gleichen Bedingungen wie unter a) angegeben unterworfen. Rohausbeute 64% d. Th., Fp. und Misch-Schmelzpunkt beweisen die Identität mit der beim Ansatz a) erhaltenen Verbindung.

α -N-Formyl- γ -isopropyl-glutaminsäureester-amid.

5 g des Glutaminsäure-thiohydantoinesters werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und — wie beschrieben — der Raney-Nickel-Behandlung unterworfen. Nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl, das mit Äther angerieben wurde und nach Stehen im Vakuum-Exsikkator zu einem gelben kristallinen Pulver erstarrt. Aus Isoamylacetat farblose Kristalle vom Fp. 101° .

4.042 mg Substanz:	0.453 ccm N ₂	27°/762 mm			
3.790 mg Substanz:	6.780 mg CO ₂	2.560 mg H ₂ O			
C ₉ H ₁₆ O ₄ N ₂ (216.2)	Ber.	C 50.00	H 7.45	N 12.95	
	Gef.	C 49.98	H 7.74	N 12.79	

α -N-Formyl-tyrosinamid.

Die Entschwefelung von 4 g β -(p-Hydroxybenzyl-2-thiohydantoin ergab ein zahes Öl, das nach wiederholtem Anreiben und längerem Stehen im Vakuum-Exsikkator 2,3 g (61% d. Th.) eines gelblichen Kristallisats lieferte, welches nach Umkristallisieren aus Dioxan oder viel Isoamylacetat bei 218° (Zers.) schmilzt.

4.450 mg Substanz:	9.33 mg CO ₂	2.40 mg H ₂ O			
4.096 mg Substanz:	0.477 ccm N ₂	(25°/753 mm)			
C ₁₀ H ₁₂ O ₃ N ₂ (208.2)	Ber.	C 57.68	H 5.80	N 13.48	
	Gef.	C 57.22	H 6.04	N 13.22	

N-Formyl-(O-Methyl)-tyrosinamid.

β -(p-Methoxyphenyl)- α -formylamino-propionsäureamid.

7 g Anisal-thiohydantoin (Lit. 21) werden in 200 ml Tetrahydrofuran unter Erwärmen gelöst, 20 ml Wasser zugefügt und ca 70 g Raney-Nickel zugesetzt. Man kocht 4½ Stunden unter Rückfluss und erhält eine nahezu farblose Lösung. Abtrennung und Extraktion des Nickels wie oben. Als Verdampfungsrückstand verbleiben 4,5 g schwach rosa gefärbter Kristalle (67% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Methyläthylketon farblose Prismen vom Fp. 150,5°, löslich in Alkohol und Aceton.

3.135 mg Substanz:	6.876 mg CO ₂	1.789 mg H ₂ O			
2.473 mg Substanz:	0.274 ccm N ₂	(23°/729 mm)			
C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ (222.2)	Ber.	C 59.45	H 6.35	N 12.60	
	Gef.	C 59.85	H 6.38	N 12.26	

N-Formyl-piperonyl-alaninamid.

β -(3,4-Methylenedioxy-phenyl)- α -formylamino-propionsäureamid.

6 g Piperonal-thiohydantoin (Lit. 22) wurden in 300 ml Tetrahydrofuran aufgeschlämmt, 20 ml Wasser zugesetzt und mit ca 60 g Raney-Nickel 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Weitere Aufarbeitung wie oben. Als Verdampfungsrückstand bleibt ein gelbes Öl, das beim Verreiben mit Äther kristallin erstarrt. Rohausbeute 3,2 g (56% d. Th.). Aus Methyläthylketon oder Essigester erhält man farblose Kristalle vom Fp. 159°.

3.419 mg Substanz:	6.996 mg CO ₂	1.549 mg H ₂ O			
3.981 mg Substanz:	0.424 ccm N ₂	(25°/725 mm)			
C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ (236.2)	Ber.	C 55.93	H 5.11	N 11.85	
	Gef.	C 55.79	H 5.06	N 11.64	

N-Formyl-p-Chlorphenyl-alaninamid.

7 g p-Chlorbenzyliden-thiohydantoin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst, 20 ml Wasser zugesetzt und ca 70 g Raney-Nickel zugegeben. Nach vierstündigem Erhitzen unter Rückfluss wird wie oben beschrieben aufgearbeitet. Aus Methyläthylketon erhält man farblose Nadeln. Ausbeute 1 g (15% d. Th.), Fp. 196° (Zers.). Sollte die Reaktionslösung dunkelbraun gefärbt sein, so bringt man zur Trockne, nimmt in Alkohol auf und kocht mit Aktivkohle. Falls erforderlich, wiederholt man diese Prozedur und verfährt dann wie beschrieben.

3.903 mg Substanz:	0.424 ccm N ₂	(23°/729 mm)			
C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl (226.6)	Ber.	N 12.31	Gef.	N 12.02	

α-Formylamino-β-(indolyl-3)-propionsäureamid.

N-Formyl-tryptophanamid.

1.5 g Indolal-thiohydantoin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 15 ml einer wässrigen Aufschlämmung von Raney-Nickel (ca 15 g) 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Die anfangs dunkel gefärbte Lösung ist nach dieser Zeit völlig farblos. Die noch heiße Lösung wird abgesaugt, der Nickelrückstand mehrere Male mit Tetrahydrofuran ausgekocht und die vereinigten Filtrate i. V. zur Trockne gebracht. Es verbleiben 0.7 g (50% d. Th.) farbloser Kristalle, aus Isoamylacetat farblose Blättchen vom Fp. 178°.

4.067 mg Substanz:	9.337 mg CO ₂	1.976 mg H ₂ O			
3.251 mg Substanz:	0.532 ccm N ₂	(23°/714 mm)			
C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃ (231.2)	Ber.	C 62.33	H 5.66	N 17.75	
	Gef.	C 62.65	H 5.43	N 17.73	

α-N-Formyl-(β-pyrrolyl-2)-alaninamid.

5 g 5-(Pyrrolyl-2-methylen)-2-thiohydantoin werden in ca 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zusatz von ca 50 g frisch bereitetem Raney-Nickel

4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die nach beendetem Erhitzen erhaltene dunkle Lösung hinterlässt eine grünlich-braune Schmiere als Destillationsrückstand. Extraktion des Nickels erfolgt mit heissem Wasser auf dem Dampfbad; längeres Digerieren ist zu vermeiden, da bereits beim Erwärmen mit Wasser im Verlaufe von 3 Stunden starker Ammoniakgeruch wahrnehmbar war. Die schmierigen Anteile des Destillationsrückstandes werden mit etwa 20 ml absolutem Alkohol entfernt und die sich ausscheidenden Kristalle abgesaugt. Man erhält 1 g (21% d. Th.) grauer Kristalle vom Fp. 180-183°. Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol liefert schwach gelbe Kristalle vom Fp. 188-189°, schwer löslich in Alkohol, gut in heissem Wasser.

4.696 mg Substanz:	6.21 mg CO ₂
4.608 mg Substanz:	0.934 ccm N ₂ (27°/762 mm)
C ₈ H ₁₁ O ₂ N ₃ (181.2)	Ber. O 17.66 N 23.18
	Gef. O 17.63 N 23.13

γ-(Benzimidazolyl-2)-α-aminobuttersäure.

5 g des Thiohydantoin-Derivates liefern nach der Entschwefelung ein gelbes Öl, welches durch Anreiben mit üblichen Solventien nicht zur Kristallisation zu bringen war. Das Öl wurde mit ca 10 ml verd. Salzsäure übergossen und auf dem Dampfbad zur Trockne gebracht. Der Rückstand, der teils schmierig, teils kristallin war, zeigte beim papierchromatographischen Vergleich mit authentischem Präparat gleiche Retention (R_f-Wert 0.7).

4-Oxy-pyrimidin.

4 g 2-Thiouracil (Lit. 23) in 250 ml Alkohol werden mit ca 20 g Raney-Nickel 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss abgesaugt, der Rückstand mehrmals mit Alkohol ausgekocht und i. V. eingedampft. Die verbleibenden schwach gelblichen Kristalle vom Fp. 157° werden zweimal aus Benzol umkristallisiert: farblose Nadeln, Fp. 164°. Schmelzpunkt und Löslichkeit des 4-Oxo-dihydro-pyrimidins, des Chlorhydrats und Pikrats stehen im Einklang mit der Literatur. Ausbeute nahezu quantitativ.

Hippursäureamid.

6 g 1-Benzoyl-2-thiohydantoin (Lit. 19) werden in ca 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit ca 60 g Raney-Nickel drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Nickel wurde abgetrennt und dreimal mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Nach Verdampfen i. V. verbleiben 4 g (81% d. Th.) eines schwach gelben Rückstandes.

Umkristallisation aus Wasser, Fp. 185°, übereinstimmend mit der Literatur.

4.211 mg Substanz:	0.602 ccm N ₂ (26°/723 mm)
C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₂ (178.2)	Ber. N 15.71 Gef. N 15.53

Hippuryl-glycinamid und α-N-Hippuryl-α-N-formyl-glycinamid.

6 g 1-Hippuryl-2-thiohydantoin werden in 250 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit etwa 60 g frischem Raney-Nickel 4½ Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Nickelmückstand wird mit Tetrahydrofuran und Wasser extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 3.5 g farblose Kristalle, Ausbeute 70% d. Th., berechnet als Hippuryl-glycinamid. Man löst in heissem Wasser, lässt auf Raumtemperatur kommen und filtriert die sich ausscheidenden kugelförmigen Kristalle vom Fp. 174-185° (Fraktion A) ab. Bei längerem Stehen der Mutterlauge in Eiswasser scheiden sich Spiesse vom Fp. 195-210° (Fraktion B) aus.

Fraktion A, Hippuryl-glycinamid.

Nach weiterem dreimaligen Umkristallisieren dieser Fraktion aus Alkohol erhält man farblose Blättchen vom Fp. 203°, übereinstimmend mit der Literatur (Lit. 33).

3.873 mg Substanz:	0.602 ccm N ₂ (22°/757 mm)
4.129 mg Substanz:	2.283 mg CO ₂
C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N ₃ (235.2)	Ber. N 17.86 O 20.40
	Gef. N 17.88 O 20.10

Fraktion B, α-N-Hippuryl-α-N-formyl-glycinamid.

Diese Fraktion wurde mit wenig Alkohol aufgeköcht, wobei etwa die Hälfte in Lösung ging (dieser Anteil besteht überwiegend aus Hippuryl-glycinamid). Der Rückstand schmilzt bei 235° und wird weiter aus Alkohol umkristallisiert. Die reine Verbindung schmilzt bei 248°.

3.918 mg Substanz:	0.566 ccm N ₂ (20°/714 mm)
C ₁₂ H ₁₃ O ₄ N ₃ (263.2)	Ber. N 15.95 Gef. N 15.81

5,5-Diphenyl-4-oxo-dihydro-glyoxalin.

5 g Diphenyl-thiohydantoin liefern bei der Entschwefelung in Tetrahydrofuran 3.8 g (85% d. Th.) farblose Kristalle vom Fp. 178°. Umkristallisieren aus Isopropanol, Fp. 182°.

4. 716 mg Substanz:	13. 05 mg CO ₂	2. 56 mg H ₂ O			
4. 504 mg Substanz:	0. 457 ccm N ₂	(25°/753 mm)			
C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ (238. 3)	Ber.	C 75. 57	H 5. 92	N 11. 75	
	Gef.	C 75. 52	H 6. 07	N 11. 52	

3-Phenyl-imidazolidon-4.

5 g 3-Phenyl-2-thiohydantoin liefern bei der Entschwefelung einen schmierigen Rückstand, der mit Wasser ausgekocht wird. Dabei bleibt die Verunreinigung überwiegend ungelöst und beim Kühlen scheiden sich aus der Lösung 1 g (23% d. Th.) Kristalle aus, die bei weiterem Kristallisieren aus Isopropanol farblos erhalten werden. Fp. 134. 5°.

3. 963 mg Substanz:	9. 723 mg CO ₂	2. 214 mg H ₂ O			
3. 330 mg Substanz:	0. 540 ccm N ₂	(22°/702 mm)			
C ₉ H ₁₀ ON ₂ (162. 2)	Ber.	C 66. 67	H 6. 21	N 17. 27	
	Gef.	C 66. 80	H 6. 25	N 17. 33	

Entschwefelung von 5-(p-Methoxy-benzyliden)-2-thiohydantoin-3-essigsäuremethylester.

Das nach Entschwefelung erhaltene Öl konnte nicht kristallin erhalten werden. Bei der Destillation wurde in sehr geringer Menge eine bei 89-90° 0. 09 mm siedende Flüssigkeit erhalten, deren Analyse eine stickstofffreie Verbindung ergab.

Gefunden: C 53. 08 H 10. 57

DL-Alanin.

Das formylierte Alaninamid wird mit verd. Salzsäure in einer Schale auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht. Der kristalline Rückstand wird mit wenig Wasser aufgenommen und aufsteigend der Papierchromatographie unterworfen (Phenol/Wasser); authentischem Alanin verglichen zeigen beide Proben gleiche Retention.

DL-Leucin.

Die Hydrolyse wurde hier unter den gleichen Bedingungen wie oben ausgeführt. Papierchromatographischer Vergleich mit authentischem Leucin unter obengenannten Bedingungen bestätigen die Identität.

DL-Glutaminsäure.

Die Verseifung des Isopropylesters des formylierten Glutaminsäureamids wurde mit konz. Salzsäure auf dem Dampfbad erreicht. Der Rückstand zeigte beim chromatographischen Vergleich mit authentischer Glutaminsäure denselben R_f -Wert.

α, α' -Diaminokorksäure (Meso- und Racem-Form).

Das Hydrolysenprodukt, erhalten durch Eindampfen einer Lösung von α, α' -bis-Formylamino-korksäure-diamid mit 2n Salzsäure, wurde mit einer aus α, α' -Dibromkorksäure (DL- u. Meso-Form) dargestellten Probe von Diaminokorksäure chromatographisch verglichen. Der Papierchromatographische Vergleich zeigt, dass das Verhältnis von Meso- und Racem-Form der beiden Präparate etwas unterschiedlich sein muss: Die länglichen Flecken haben geringfügig verschiedene R_f -Werte, überlappen sich aber in ihrem oberen bzw. unteren Teil.

DL-Phenylalanin-hydrochlorid.

Hydrolyse a) mit verd. Salzsäure:

Das N-Formyl-phenylalaninamid wird auf dem Wasserbad mit 2n Salzsäure eingedampft. Kristallisation aus wenig verd. Salzsäure liefert das Chlorhydrat der Aminosäure, Fp. 234°, übereinstimmend mit der Literatur. Papierchromatographischer Vergleich mit authentischem Phenylalanin beweist die Identität.

b) mit n/10 Salzsäure bei 40°:

Die nach einer halben Stunde neutralisierte Lösung zeigte positive Ninhydrin-Reaktion, was zumindest auf eine Hydrolyse der Carbonamid-Gruppierung schliessen lässt, da die Ninhydrinreaktion bekanntlich auch von Ammoniumsalzen gegeben wird.

c) mit n/10 Natronlauge bei 40°:

Entfernt man nach einer viertel Stunde den Ammoniak im Luftstrom und neutralisiert, so erhält man eine positive Ninhydrin-Reaktion, die auf das Vorliegen der freien Aminosäure schliessen lässt.

DL-Tyrosin.

Das formylierte Tyrosinamid wurde mit 2n Salzsäure auf dem Dampfbad zur Trockne gebracht und der Rückstand mit authentischem Tyrosin papierchromatographisch verglichen. Die Identität ergab sich aus der gleichen Retention.

DL-O-Methyl-tyrosin-hydrochlorid.

Das formylierte Aminosäureamid wird durch Eindampfen mit 2n Salzsäure hydrolysiert. Als Rückstand verbleibt neben Ammoniumchlorid das Chlorhydrat der Aminosäure. Aus diesem Gemisch löst man das O-Methyl-tyrosin-hydrochlorid mit Isopropanol heraus und kristallisiert aus Methanol unter Zusatz von wenig Essigester mehrere Male um. Fp. 224°; nach Abpuffern mit Natriumacetat Ninhydrin-Reaktion positiv.

4.341 mg Substanz:	0.257 ccm N ₂ (25°/719 mm)
C ₁₀ H ₁₄ O ₃ NCl (231.6)	Ber. N 6.04 Gef. N 6.41

DL-3,4-Methylen-dioxyphenyl-alanin-hydrochlorid.

(Piperonylalanin-chlorhydrat).

Durch Übergießen mit 2n Salzsäure und Eindampfen auf dem Wasserbad wird das formylierte Säureamid verseift. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Aktivkohle aufgeköcht, abgesaugt und die farblose Lösung mit soviel konz. Salzsäure versetzt, bis der Salzsäuregehalt der einer etwa 5n Säure entspricht. Beim Abkühlen scheidet sich das Chlorhydrat in farblosen Kristallen aus. Nach weiterer dreimaliger Kristallisation erhält man das Piperonylalanin-chlorhydrat rein. Fp. 235° unter Verfärbung und Aufschäumen.

4.398 mg Substanz:	0.213 ccm N ₂ (23°/733 mm)
C ₁₀ H ₁₂ O ₄ NCl (245.6)	Ber. N 5.70 Gef. N 5.39

DL-p-Chlorphenylalanin.

Das formylierte p-Chlorphenyl-alaninamid wird mit verd. Salzsäure auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand papierchromatographisch mit authentischem Präparat verglichen (Phenol/Wasser, aufsteigende Methode). Für beide Proben wurde gleiche Retention beobachtet.

DL-Tryptophan.

Das formylierte Tryptophanamid wird mit 2n Natronlauge übergossen und auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen

und mit Salzsäure schwach angesäuert. Man bringt nochmals zur Trockne und nimmt nun mit wenig Wasser auf. Eine Probe dieser Lösung wurde papierchromatographisch mit authentischem DL-Tryptophan verglichen. Die Identität wurde damit sichergestellt, da die Retention für beide Substanzen dieselbe war.

β -(Pyrrol-2)-alanin.

Etwa 0.2 g des entsprechenden formylierten Amids werden mit ca 5 ml 2n Natronlauge auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, der verbleibende Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und durch Zugabe von Salzsäure annähernd neutralisiert. Eine so erhaltene Lösung vom pH 8.4 gab positive blauviolette Ninhydrin-Reaktion.

Eine Probe dieser Lösung wurde chromatographiert und der R_f -Wert zu 0.68 ermittelt (Flecken auf dem Papier blaugrün).

N-Phenyl-harnstoff-Derivat des β -(Pyrrol-2)-alanins.

0.5 g des formylierten Amids werden mit 5 ml 2n Natronlauge auf dem Dampfbad zur Trockne gebracht, mit 5 ml Wasser aufgenommen und 2 ml 2n Salzsäure zugesetzt. Die alkalische Lösung wird unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln in kleinen Anteilen abwechselungsweise mit 3 ml 2n Natronlauge und 0.5 ml Phenylisocyanat versetzt. Der sich abscheidende N,N'-Diphenylharnstoff wird abgesaugt, die wenig gefärbte Lösung vorsichtig schwach angesäuert. Es schieden sich wenig Kristalle aus, die sich noch während des Absaugens verfärben und eine zähe Masse bilden. Das Filtrat scheidet beim Stehen über Nacht im Eisschrank 170 mg cremefarbene Kristalle aus, die einen Fp. von 170-172° zeigen. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol steigt der Fp. auf 179.5-181°. Durch weiteren Säurezusatz zum Filtrat scheiden sich nochmals farblose Kristalle vom Fp. 183-184° aus (350 mg, Gesamtausbeute 62% d. Th.). Nach Umkristallisieren dieses farblosen Produktes wurden cremefarbene Kristalle vom Fp. 183-184° erhalten, was auf eine geringfügige Zersetzung hindeutet.

3.838 mg Substanz: 0.539 ccm N_2 (22°/718 mm)

6.430 mg Substanz: 14.470 mg CO_2 3.430 mg H_2O

6.062 mg Substanz: 13.560 mg CO_2 3.130 mg H_2O

$C_{14}H_{15}O_3N_3$ (273.3) Ber. C 61.50 H 5.49 N 15.36

Gef. C 61.42 H 5.97 N 15.35

Gef. C 61.04 H 5.78

5-Oxymethylen-1-acetyl-2-thiohydantoin.

5. 45 g 1-Acetyl-2-thiohydantoin werden in 80 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 1.74 g Natrium eingepresst. Nach Zugabe von 5.6 ml Ameisensäureäthylester wurde das Reaktionsgemisch einen Tag im Kühlschrank aufbewahrt. Das Natrium hatte sich nach dieser Zeit aufgelöst. Nun wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und schwach angesäuert. Die saure Lösung wurde sofort ausgeäthert, die Ätherlösung mit 10 ml 5proz. Soda-lösung geschüttelt, die wässrige Schicht abgetrennt und angesäuert. Es schieden sich hellbraune Kristalle aus, die eine starke, dunkelgrüne Eisenchlorid-Reaktion gaben. Einmaliges Umkristallisieren aus Wasser lieferte rosagefärbte Blättchen vom Fp. 215° (Zers.). Bei weiterem Umkristallisieren aus Wasser wurde 1-Acetyl-thiohydantoin erhalten, die wässrige Mutterlauge zeigte nur noch schwache Eisenchlorid-Reaktion.

5-Oxymethylen-3-methyl-2-thiohydantoin.

2.66 g 3-Methyl-thiohydantoin werden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, 17 g Ameisensäureäthylester zugefügt und unter Eiskühlung in kleinen Anteilen 3 g Natriumäthylat (in Tetrahydrofuran suspendiert) zugegeben. Nach beendeter Zugabe (ca 1 Stunde) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die rotgefärbte Lösung wurde dann mit 100 ml abs. Äther versetzt und die sich ausscheidenden hellbraunen Kristalle abfiltriert, in Wasser gelöst und angesäuert. Nach Verdunsten des Ätherextrakts verblieb ein hellbrauner Rückstand, der eine dunkelgrüne Eisenchlorid-Reaktion gab. Fp. etwa 132°. Ein zur Umkristallisation geeignetes Lösungsmittel konnte nicht gefunden werden.

2-Phenyl-4-(4'-methoxy-3'-fluor-benzyliden)-oxazol-5.

2.5 g o-Fluor-anisol, 4.1 g 4-Chlormethylen-2-phenyloxazol-5 in 30 ml trockenem Nitromethan werden mit 7.9 g wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt. Unter Erwärmung entsteht eine dunkelrote Lösung, die nach 5 Minuten mit Eis zersetzt und angesäuert wird. Es scheiden sich gelbe Nadeln (4 g, 67% d. Th.) vom Fp. 195-199° ab. Aus Eisessig Fp. 205-206.5°, übereinstimmend mit der Literatur (Lit. 34).

4.788 mg Substanz:

0.211 ccm N₂ 28.5°/738 mm

C₁₇H₁₂O₃NF (297.3)

Ber. N 4.71 Gef. N 4.85

N-Äthyl-5(4'-methoxy-3'-fluor-benzyliden)-rhodanin.

Eine gekühlte Lösung von 2.5 g o-Fluoranisol, 4.1 g Chlormethylen-N-äthyl-rhodanin in 20 ml trockenem Nitromethan werden mit 7.9 g wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt. Es tritt heftige Reaktion unter Aufsieden und Dunkelfärbung ein. Nach einer Minute wird Eis zugesetzt und angesäuert. Der sich ausscheidende Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute an reinem Produkt 3 g (51% d. Th.), gelbe Nadeln, Fp. 134°.

4.009 mg Substanz	n/50 Jod 2.67 ml
4.174 mg Substanz	7.99 mg CO ₂ 1.50 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₂ O ₂ NS ₂ F (297.3)	Ber. C 52.51 H 4.06 S 21.57
	Gef. C 52.24 H 4.02 S 21.35

p-Äthoxy-benzyliden-N-äthyl-rhodanin.

3.6 g Phenetol, 6.3 g Chlormethylen-N-äthyl-rhodanin in 20 ml Nitromethan werden mit 3.9 g Aluminiumchlorid versetzt und 5 Minuten lang auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Zusatz von Eis wird angesäuert; dabei scheidet sich ein dunkel gefärbtes Öl aus, das beim Durchkneten allmählich kristallisiert. Umkristallisieren aus Isopropanol liefert hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 131°.

4.929 mg Substanz:	0.223 ccm N ₂ 25°/717 mm
C ₁₄ H ₁₅ O ₂ NS ₂ (293.4)	Ber. N 4.77 Gef. N 4.88

Methylen-phenyloxazon-äther des Tropolons.

3.6 g Tropolon und 6.6 g Chlormethylen-phenyloxazon werden in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und 3.3 g Triäthylamin unter Rühren und Kühlen allmählich zugegeben. Die Lösung färbt sich dabei rotbraun, erwärmt sich beträchtlich und scheidet einen gelben kristallinen Körper aus. Man lässt etwa 15 Minuten stehen und saugt dann ab. Der Niederschlag wird zur Entfernung des Triäthylamin-chlorhydrats mit Wasser ausgewaschen und im Exsikkator getrocknet. Rohausbeute 8 g (93% d. Th.). Aus Methyläthylketon: mikrokristalline gelbe Nadeln, Fp. 189°. Löslich in Chloroform, Dioxan und unlöslich in Äther.

3.573 mg Substanz:	9.166 mg CO ₂ 1.274 mg H ₂ O
6.893 mg Substanz:	0.291 ccm N ₂ , 22°/728 mm
	Ber. C 69.61 H 3.99 N 4.77
	Gef. C 70.01 H 3.78 N 4.67

Methanolyse des Methylen-phenyloxazon-Tropolon-äther .

Das O-Kupplungsprodukt wird mit Methanol unter Erhitzen in Lösung gebracht. Nach Einengen auf ein kleines Volumen erhält man gelbe Kristalle. Kristallisation aus Dibutyläther oder Cyclohexan. Fp. 110°. Durch Analyse und Misch-Schmelzpunkt als Methoxymethylen-phenyloxazon identifiziert.

3.872 mg Substanz:	0.245 ccm N ₂ (28° / 716 mm)
C ₁₁ H ₉ O ₃ N (203)	Ber. N 6.89 Gef. N 6.76

1,4-Dihydroxyphenylmethylen-N-äthyl-rhodanin.

2. g Hydrochinon und 4. 2 g Chlormethylen-N-äthyl-rhodanin werden in 35 ml trockenem Nitromethan gelöst und 5. 4 g Aluminiumchlorid zugefügt. Die Lösung färbte sich dunkelrot und unter Erwärmung entwickelte sich Chlorwasserstoff. Es wurde gekühlt und nach ca 10 Minuten auf Eis gegossen und mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft; als Rückstand verblieben rote Kristalle: Kristallisation aus Dioxan: hellrote Stäbchen vom Fp. 209°. Löslich in Alkohol und Methylisopropylketon. Ausbeute 3. 8 g (67% d. Th.).

3.139 mg Substanz:	5.912 mg CO ₂ , 1.119 mg H ₂ O
3.211 mg Substanz:	0.137 ccm N ₂ (23° / 717 mm)
C ₁₂ H ₁₁ O ₃ NS ₂ (281.3)	Ber. C 51.23 H 3.94 N 4.97
	Gef. C 51.40 H 3.98 N 4.64

2-Phenyl-4-(3-guajazulenylmethylen)-oxazon-5.

a) Nach FRIEDEL-CRAFTS unter Verwendung von AlCl₃ :

2g Guajazulen und 2g 4-Chlormethylen-2-phenyl-oxazon werden in 30 ml trockenem Nitromethan gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur mit 3g pulverisierten Aluminiumchlorid versetzt. Nach Zugabe des Aluminiumchlorids tritt Chlorwasserstoff-Entwicklung und Erwärmung ein. Unter gelindem Erhitzen kommt die HCl-Entwicklung in ca 15 Minuten zum Abklingen. Man gießt auf Eis, säuert mit verd. Salzsäure an, fügt ca 50 ml Benzol zu und trennt von der wässrigen Schicht ab. Die benzolische Lösung wäscht man einige Male mit Wasser aus. Ohne zu trocknen wird im Vakuum eingedampft. Der kristalline

Rückstand wird unter Erwärmung in der eben notwendigen Menge Aceton gelöst und zu dieser dunkelvioletten Lösung wenige Tropfen Wasser zugesetzt. Nach einiger Zeit scheiden sich ohne Kühlung dunkelviolette Nadeln aus. Nach beendeter Kristallisation ist die Mutterlauge von nicht umgesetzten Guajazulen rein blau gefärbt. Ausbeute 1.2 g (32% d. Th.), Fp. 140°. Durch weitere zweimalige Kristallisation aus Dibutyläther steigt der Schmelzpunkt auf 173°. Violette Nadeln mit eigenartigem graphitfarbenem Glanz. Löslich in Petroläther, Benzol und Methanol.

4.016 mg Substanz:	0.152 ccm N ₂ (24°/715 mm)
C ₂₅ H ₂₃ ON (369.4)	Ber. N 3.79 Gef. N 4.09

b) Ohne Aluminiumchlorid:

5 g Chlormethylen-phenyloxazon werden in 70 ml trockenem Nitromethan unter gelindem Erwärmen gelöst und zu der noch warmen Lösung 5 g Guajazulen zugegeben. Nach halbstündigem Stehen bei Raumtemperatur setzt bereits die Kristallisation des Kondensationsproduktes ein. Man lässt über Nacht stehen und erhält nach Absaugen 7 g des Azlaktons. Durch Einengen der Mutterlauge werden weitere 0.5 g erhalten. Gesamtausbeute entspricht 80% d. Th., Fp. des Rohproduktes 148-152°.

β-Guajazulenyl-3-benzoylamino-acrylsäure.

0.8 g des Azlaktons werden mit 80 ml 1proz. wässrig-methanolischer Natronlauge (1:1) ca 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die nun dunkelgrüne Lösung wird in heissem Zustande mit verd. Salzsäure angesäuert. Es scheiden sich dunkelgrüne Nadeln aus, Fp. 195-198°. Ausbeute nahezu quantitativ. Durch nochmalige Kristallisation aus Isoamylacetat steigt der Fp. auf 205°. Löslich in Aceton und Dioxan.

4.267 mg Substanz:	12.093 mg CO ₂	2.466 mg H ₂ O
9.283 mg Substanz:	0.294 ccm N ₂ (24°/719 mm)	
C ₂₅ H ₂₅ O ₃ N (387.4)	Ber. C 77.49	H 6.50 N 3.61
	Gef. C 77.33	H 6.46 N 3.44

Hydrierte β-Guajazulenyl-3-α-benzoylamino-acrylsäure.

200 mg der Acrylsäure werden in der berechneten Menge 0.1proz. Natronlauge und mit ca 2 g frisch aus der Legierung bereitetem Raney-Nickel unter

gelindem Erwärmen 15 Minuten geschüttelt. Die anfangs dunkelgrüne Lösung ist nach dieser Zeit vollkommen farblos. Es wird vom Nickel filtriert und angesäuert, wobei sich eine hellgelbe, zähe Masse ausscheidet. Aus Toluol kristallisieren nach mehrtägigem Stehen farblose Kristalle, Fp. 175°, löslich in nahezu allen Lösungsmitteln.

Aus der Analyse errechnet sich eine Wasserstoffaufnahme von 5 Mol.

3. 873 mg Substanz:	10. 711 mg CO ₂	3. 216 mg H ₂ O			
4. 436 mg Substanz :	0. 157 ccm N ₂	(25°/729 mm)			
C ₂₅ H ₃₅ O ₃ N (397. 5)	Ber.	C 75. 52	H 8. 88	N 3. 52	
	Gef.	C 75. 64	H 9. 29	N 3. 88	

Guajazulenyl-3-methylen-N-äthyl-rhodanin.

1 g Guajazulen und 1 g 4-Chlormethylen-N-äthyl-rhodanin werden in 15 ml trockenem Nitromethan gelöst und 0. 7 g Aluminiumchlorid zugegeben. Es tritt Erwärmung und HCl-Entwicklung ein. Nach 15 Minuten wird auf Eis gegossen und mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach Zusatz von Äther wird die wässrige Schicht abgetrennt. Die Reaktionslösung wird einige Male mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und i. V. zur Trockne gedampft. Es verbleiben grüne Kristalle von metallischem Glanz. Man kristallisiert aus Aceton unter Zusatz von wenigen Tropfen Wasser, grüne Stäbchen, Fp. 140° (KOFLER), Ausbeute 0. 8 g (43 % d. Th.), löslich in Chloroform, Benzol und Methanol.

3. 706 mg Substanz:	9. 284 mg CO ₂	2. 008 mg H ₂ O			
3. 857 mg Substanz:	0. 131 ccm N ₂	(24°/726 mm)			
C ₂₁ H ₂₃ ONS ₂ (369. 4)	Ber.	C 68. 26	H 6. 25	N 3. 79	
	Gef.	C 68. 36	H 6. 06	N 3. 73	

p-Äthoxy-benzyliden-hydantoin.

1. 25 g Phenetol und 1. 9 g Brommethylen-hydantoin werden in 15 ml Nitromethan mit 2. 6 g Aluminiumchlorid versetzt. Es tritt Lösung und Erwärmung ein. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden wird auf Eis gegossen und angesäuert: 1. 65 g (72% d. Th.) schwach gelber Niederschlag. Das Rohprodukt wird aus Alkohol umkristallisiert, farblose Nadeln, Fp. 232°.

5. 148 mg Substanz:	0. 539 ccm N ₂	(29°/766. 5 mm)			
C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂ (232. 2)	Ber.	N 12. 06	Gef.	N 11. 94	

Literaturverzeichnis

- 1) K. H. Wagner, Dissertation München 1955
- 2) P. L. Julian, E. Daily, H. C. Printy, H. C. Cohen u. S. Hamshige
Amer. Soc. 78, 3503 (1956)
- 3) H. Taul, Dissertation München 1955
- 4) W. Conn u. H. Lindwall, Amer. Soc. 58, 1236
- 5) E. Dillinger, Diplomarbeit 1956
- 6) K. Kohl, Dissertation München 1957
- 7) S. Gabriel, Annalen 348, 62
- 8) Sammelreferat Chemical Rev. 50, 127
A. G. Anderson u. J. A. Nelson, Amer. Soc. 72, 3824 (1950)
- 9) F. Sorm, Benesova u. Herout, Chem. Listy 47, 1856 (1953)
- 10) Sammelreferat Chemical Rev. 46, 403 (1950)
- 11) G. G. Allan, D. Mc. Lean u. G. T. Newbold, Soc. 1952, 5053
- 12) R. Mozingo, D. E. Wolf, St. A. Harris u. K. Folkes
Amer. Soc. 65, 1013 (1943)
- 13) W. B. Whalley, E. L. Anderson, F. Du Gan, J. W. Wilson u. G. E. Ullyot,
Amer. Soc. 77, 745 (1955)
- 14) H. C. Carrington, C. H. Vasey u. W. S. Waring, Soc. 1953, 3105
- 15) J. B. Wright, Chem. Rev. 48, 466 (1951)
- 16) Smith, Amer. Soc. 71, 1082
- 17) H. Hauptmann u. B. Wladislaw, Amer. Soc. 72, 707, 711 (1950)
- 18) P. Schlack u. W. Kumpf, H. 154, 125 (1926)
- 19) T. B. Johnson u. B. H. Nicolet, Amer. Soc. 33, 1973 (1911)
- 20) H. H. Wheeler, B. B. Nicolet u. T. B. Johnson, Amer. Chem. Journ.
46, 456 (1911)
- 21) H. L. Wheeler u. C. Hofmann, Amer. Chem. Journ. 45, 368
- 22) V. Deulofeu u. J. Mendiya, H. S. 211, 1
- 23) H. L. Wheeler u. J. Bristol, Amer. Soc. 35, 458
- 24) S. Kodama, Chemic. Abstr. 15, 1511 (1921)
- 25) T. B. Johnson u. A. G. Renfrew, Amer. Soc. 51, 254 (1929)
- 26) T. B. Johnson u. B. H. Nicolet, Amer. Chem. Journ. 49, 197
Amer. Chem. Journ. 48, 108
- 27) J. Elks u. D. F. Elliot u. B. A. Hems, Soc. 1944, 629
- 28) J. Stanek, Chemical Abstr. 1952, 7567g, 1954, 3267c
- 29) P. Mamalis, V. Petrow u. B. Sturgeon, Soc. 1950, 1600
- 30) W. Herz u. K. Dittmer, Amer. Soc. 70, 503 (1948)
- 31) W. Herz, K. Dittmer u. J. S. Christol, Amer. Soc. 70, 504
- 32) T. B. Johnson u. A. G. Renfrew, Amer. Soc. 47, 240

- 33) Th. Curtius, J. pr. Chemie (2) 26, 194
- 34) G. Schiormann u. W. Winkelmüller, J. pr. Chemie 135, 101 (1932)
- 35) P. Edman, Acta chem. scand, 4, 277, 283 (1950); J. Sjöquist,
ebenda 7, 447 (1953).

Lebenslauf

Ich wurde am 22. 9. 1927 als Sohn des Polizei-Hauptwachtmeisters Karl Schmeidl und seiner Ehefrau Margarete, geb. Rucker, in Mauern Kr. Freising geboren. Von 1934-1938 besuchte ich die Volksschule und anschliessend die Oberrealschule in Mühldorf a. Inn. Im Januar 1944 wurde ich zum Kriegsdienst herangezogen und geriet im April 1945 in Kriegsgefangenschaft, aus der ich im November 1946 heimkehrte. Nach Wiedereintritt in die gleiche Schule legte ich 1948 meine Reifeprüfung ab. Anschliessend war ich zwei Jahre als kaufmännischer Angestellter tätig.

Das Chemiestudium begann ich im W. S. 1950/51 an der Hochschule in Passau. An der Universität in München legte ich im Juni 1952 die Vordiplom-Prüfung, die Diplom-Hauptprüfung für Chemiker im Juni 1955 ab. Seit Juli 1955 arbeite ich unter Anleitung von Herrn Priv.-Dozent Dr. H. Behringer an meiner Diplom- und Doktorarbeit.

